

Considérations générales sur les anticorps.
Valeur semeiotique de la Réaction de Bordet-Gengou
(Fixation du Complément) appliquée à la recherche
des anticorps tuberculeux dans le diabète sucré.
Signification pronostique.

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 10 Mai 1920

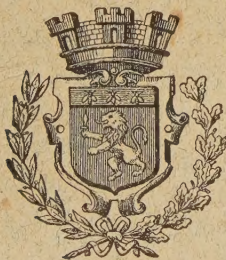
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

J.-F. CASABIANCA

Médecin Aide-Major

Né le 18 Janvier 1890, à Piano (Corse)



LYON

IMPRIMERIE GAUTIER & LAFORET

37, RUE BÉCHEVELIN, 37

Mai 1920

Considérations générales sur les anticorps.
Valeur semeiotique de la Réaction de Bordet-Gengou
(Fixation du Complément) appliquée à la recherche
des anticorps tuberculeux dans le diabète sucré.
Signification pronostique.



THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 10 Mai 1920

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

J.-F. CASABIANCA

Médecin Aide-Major

Né le 18 Janvier 1890, à Piano (Corse)



LYON

IMPRIMERIE GAUTIER & LAFORET

37, RUE BÉCHEVELIN, 37

Mai 1920

PERSONNEL DE LA FACULTE

MM. HUGOUNENQ..... DOYEN.
J. LEPINE..... ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, SOULIER, CAZENEUVE, PIERRET,
BEAUVISAGE, LACASSAGNE, MORAT, TESTUT, POLLOSSON (M.).

PROFESSEURS

Cliniques médicales.....	MM. TEISSIER
Cliniques Chirurgicales.....	ROQUE
Clinique obstétricale et Accouchements.....	BARD
Clinique ophtalmologique.....	TIXIER
Clinique de maladies cutanées et syphilitiques.....	BERARD
Clinique des maladies nerveuses et mentales.....	FABRE
Clinique des maladies des enfants.....	ROLLET
Clinique des maladies des femmes.....	NICOLAS
Physique biologique, radiologie, physiothérapie.....	LEPINE (J.)
Chimie biologique.....	WEILL
Chimie organique et Toxicologie.....	POLLOSSON (A.)
Matière médicale et Botanique.....	CLUZET
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	HUGOUNENQ
Anatomie.....	MOREL
Anatomie générale et Histologie.....	MOREAU
Physiologie.....	GUIART
Pathologie interne.....	LATARJET
Pathologie et Thérapeutiques générales.....	POLICARD
Anatomie pathologique.....	DOYON
Médecine opératoire.....	COLLET
Médecine expérimentale et comparée.....	MOURIQUAND
Médecine légale.....	PIAVOT
Hygiène.....	X..
Thérapeutique.....	ARLOING (F.)
Pharmacologie.....	Etienne MARTIN
	COURMONT (P.)
	PIC
	FLORENCE

PROFESSEURS ADJOINTS

Maladies des oreilles, du nez et du larynx.....	MM. LANNOIS
Pathologie externe.....	VALLAS
Maladies des voies urinaires.....	ROCHET

CHARGES DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale.....	MM. BARRAL,	agréé
Propédeutiques de gynécologie.....	CONDAMIN,	—
Chirurgie infantile.....	NOVE-IOSSERAND,	—
Accouchements.....	COMMANDEUR,	—
Embryologie.....	X.,	—
Anatomie topographique.....	PATEL,	—
Botanique.....	BRETIN,	—
Chirurgie expérimentale.....	VILLARD,	—
Clinique infantile.....	X.,	—
Déontologie et médecine professionnelle.....	X.,	—

AGRÉGÉS

MM. BARRAL COMMANDEUR NEVEU-LEMAIRE LAROYENNE VORON NOGIER	MM. BRETIN LERICHE THEVENOT (Léon) TAVERNIER CADE GUILLEMARD GARIN	MM. SAVY FROMENT THEVENOT (Lucien) PIERY COTTE DUROUX	MM. BONNAMOUR, chargés des fonctions SARVONAT id. FAVRE id. GRAVIER id. ROUBIER id.
--	---	---	---

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. J. TEISSIER, Président; M. COLLET, Assesseur;
M. PIERY, Prof. agrégé; et M. THEVENOT (Lucien), Prof. agrégé.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. TEISSIER

Professeur de Clinique Médicale
Associé national de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

Témoignage de respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR F. ARLOING

Professeur de Médecine Expérimentale
et Comparée.

A MM. LES MEMBRES DU JURY



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AVANT-PROPOS

Nous apportons, ici, le fruit de nos réflexions et de nos recherches, trop courtes, hélas ! sur l'étude générale des anticorps, et leur application au pronostic du diabète sucré, à propos duquel nous essaierons de démontrer la valeur de la réaction de Bordet-Gengou ou de fixation du complément.

Nous aurions voulu recueillir un plus grand nombre d'observations, car en Médecine, plus peut-être que partout ailleurs, c'est l'accumulation de faits semblables qui entraîne la conviction. Mais à cause, d'une part, de la rareté dans les salles d'hôpitaux des malades se rapportant à notre sujet et, d'autre part, de la limitation de nos études par nos obligations militaires, nous avons été obligé de nous borner dans notre tâche. Nous nous excusons donc de n'apporter à l'appui de notre travail qu'un nombre restreint de cas dont nous ayons pu faire l'analyse.

Mais si ces contingences ont posé des limites à notre volonté, du moins nous avons eu le plaisir de voir, au fur et à mesure que nous avançons dans nos recherches, combien les idées de M. le Professeur Teissier, qui a bien voulu nous inspirer cette thèse, semblaient trouver leur confirmation.

Les mots nous manquent pour lui exprimer, ici, notre profonde gratitude. C'est à ses leçons cliniques d'avant-guerre, à l'Hôtel-Dieu, que nous avons pris

le goût des grandes idées qui régissent la Pathologie. Nous en avons déjà récolté de réelles satisfactions.

Quoiqu'il en coûte à sa modestie, nous ne saurions entreprendre l'exposé de ce sujet avant d'exprimer notre profonde reconnaissance à Madame Martine qui, dans le laboratoire de M. le Professeur Teissier, a bien voulu nous initier aux opérations si délicates de la Réaction de Fixation du Complément. Sa collaboration nous a été si précieuse que si ce travail peut présenter quelque mérite, une part considérable lui en revient.

INTRODUCTION

Un grand nombre de diabétiques meurent de tuberculose.

Il nous a paru intéressant de chercher, chez ces malades, les anticorps et antigènes tuberculeux à l'aide de la Réaction de Bordet-Gengou ou Réaction de Fixation du Complément, pour établir d'abord un diagnostic souvent hésitant de tuberculose concomitante et montrer la fréquence de cette affection dans le diabète sucré; ensuite, pour essayer de faire servir les résultats de cette réaction au pronostic.

En abordant ce travail, nous nous sommes rendu compte des lourdes difficultés qu'il soulevait. Sans parler de questions d'ordre technique que soulève une recherche aussi délicate que celle d'anticorps et d'antigènes tuberculeux au milieu de manifestations humorales les plus diverses, il en est une que nous ne pouvions éviter et qui se rattache spécialement à la Pathologie Générale : c'est celle de l'Immunité.

En effet, on ne peut faire servir une réaction humorale à établir le pronostic, sans toucher à cette question si grande et si complexe qui a fait naître depuis longtemps de si nombreuses théories et qui, de nos jours encore, est loin d'être claire quant à son mécanisme exact.

Nous savons qu'il est relativement aisé de faire coïncider des observations avec des idées préconçues. Mais nous avons tenu, avant tout, à ce que notre loyauté scientifique ne puisse être entâchée. Aussi, nous mentionnerons toutes nos observations faites sur ce sujet, aussi discordantes qu'elles puissent paraître et nous essaierons de les interpréter à la lumière des conceptions les plus récentes sur les processus de défense et d'immunité.

Mais nous n'oublierons pas, que ces recherches ont été faites chez des diabétiques en évolution de tuberculose. Nous noterons donc la fréquence de la tuberculose dans le diabète sucré et nous verrons si nos observations nous permettent de faire quelques déductions intéressantes sur le rapport de causalité existant entre ces deux affections.

CHAPITRE PREMIER

Conception générale des Anticorps.

Leur valeur immunisante.

SOMMAIRE. — Considérations générales. — Théories de l'immunité
 Une conception nouvelle de la défense de l'organisme basée sur
 l'adaptation biologique et chimique (Théorie de L. Legrand). —
 Rapport de la présence des anticorps et de la durée de l'immu-
 nité. — Valeur immunisante des anticorps en particulier des
 anticorps tuberculeux.

a) CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES. — Les mots : anticorps
 et antigène contiennent eux-mêmes leur définition.

La fortune de ces appellations tient sans doute au
 schéma très représentatif que leur auteur a voulu don-
 ner de la lutte de l'organisme contre toute substance
 étrangère qui y est introduite.

Il devait, en effet, paraître logique à un moment
 donné de dire à la lumière des expériences faites à ce
 sujet : toute substance étrangère (antigène), pénétrant
 dans l'organisme, provoque l'apparition d'une substance
 spécifiquement dirigée contre lui (anticorps). Aujour-
 d'hui, une telle conception commence à paraître trop
 simple. Elle laisse inexpliqués un certain nombre de
 faits dont nous aurons l'occasion de parler plus loin.
 Mais il faut reconnaître que s'il y a peut-être abus de

langage à employer ces expressions, elles traduisent « grosso modo » le sens de l'effort fait par l'organisme pour le maintien de la spécificité des humeurs qui est la garantie de celle des organes et, par suite, de celle des fonctions et de la morphologie des individus.

Les résultats acquis dans ce domaine ne nous paraissent donc pas généralement ébranlés, tant il est vrai de dire que la science procède par approximations successives et non par des révolutions réelles. Un changement apparemment brusque, en effet, porte sur les idées plus que sur les faits. Et, d'ailleurs, il est notoire qu'une affirmation classique d'un chercheur précédent, contient toujours, alors même qu'elle a été reconnue plus tard insuffisante pour exprimer la généralité des faits, une part souvent importante de vérité.

Nous verrons ainsi, que si la conception générale des anticorps peut être envisagée d'un point de vue un peu différent, la laborieuse sédimentation des faits reste acquise, en particulier l'ensemble des faits cliniques et expérimentaux qui ont consacré leur valeur immunisante.

b) THÉORIES DE L'IMMUNITÉ. — Deux principes, successivement, prétendirent expliquer l'immunisation. D'abord celui dit de la *soustraction* défendu par Pasteur qui, constatant que le bacille du choléra des poules ne se développe pas quand il est injecté à des animaux vaccinés contre lui, en déduisit que la génération des microbes injectés par la vaccination préalable avaient épuisé le milieu par la soustraction de substances, lesquelles manqueront aux microbes de nouvelle injection pour vivre et se multiplier.

Chauveau préconisa la théorie dite d'*Addition* : Dans le sérum d'un animal immunisé contre une espèce microbienne déterminée, celle-ci ne peut plus proliférer, disait-il, car les générations microbiennes qui ont fait l'immunisation ont provoqué l'apparition de substances « anti » dans ce sérum.

Le débat s'élargit alors. Metchnikoff défendit brillamment sa théorie de la phagocytose où l'on voit les leucocytes, exaltés par les microbes pathogènes, s'emparer de ces derniers et les détruire. L'immunité serait alors l'empreinte fonctionnelle laissée sur les leucocytes qui retrouveront ultérieurement devant le même adversaire, et plus facilement, leur qualité agressive.

Mais on s'aperçut que le sérum aussi avait des propriétés de défense. Des chercheurs, prêtant d'ailleurs imaginativement un substratum à de simples qualités, trouvèrent dans le sérum des animaux immuns des agglutinines, des précipitines, des lysines qui produisaient sur les antigènes spécifiques (éléments figurés ou poisons solubles) introduits dans ces mêmes organismes, toute une gamme d'« injures » dont la compréhension est aujourd'hui classique.

Pratiquement (sous la réserve d'une interprétation nouvelle de ces phénomènes), on admet maintenant que l'antigène provoque l'apparition dans le sérum de deux groupes de qualités ou par un abus de langage de deux groupes de substances : les coagulines et les lysines paraissant avoir, vis-à-vis de cet antigène, tantôt une qualité agressive rigoureusement spécifique, tantôt une qualité agressive spécifique seulement pour un groupe de microbes ayant entre eux une certaine parenté, ou

pour un groupe de substances solubles de composition chimique voisine.

Les premières, qui comprennent notamment les agglutinines et les précipitines, agissent directement sur l'antigène; les secondes, qui comprennent les bactériolysines, les toxinolysines, etc..., appelées aussi sensibilisatrices, jouent le rôle d'un mordant en teinture. Elles préparent ainsi l'antigène à subir la « décoagulation », la lyse, comme on dit, que l'alexine, substance non spécifique, que l'on trouve dans tout sérum, vient rendre efficace.

c) UNE CONCEPTION NOUVELLE DE LA DÉFENSE DE L'ORGANISME BASÉE SUR L'ADAPTATION BIOLOGIQUE ET CHIMIQUE (*Théorie de L. Legrand*). — Mais il est légitime de se demander quel est le mécanisme de la formation de ces anticorps, si celle-ci est un cas particulier des grands processus de la Biologie ou si c'est, au contraire, un fait distinct et original.

En vue d'une meilleure compréhension ultérieure, nous croyons opportun d'exposer, ici, quelques idées très heureusement soutenues par L. Legrand dans un récent et remarquable ouvrage : « *Les Mécanismes élémentaires de la vie* ».

A propos du maintien de la constance physico-chimique du milieu intérieur ou plasma spécifique qui assure la pérennité des espèces, Legrand dit que les tissus peuvent être divisés en deux catégories : les uns durables pour qui la longévité de la vie cellulaire est la condition primordiale de leur supériorité, longévité qui exige justement la constance du milieu intérieur; ce sont la substance nerveuse, la presque totalité de l'appareil moteur,

les éléments sexuels. Les autres, dont les cellules sont caduques, sacrifiées par le fonctionnement même; ce sont les épithéliums, surtout les épithéliums glandulaires, les leucocytes, etc. Leur renouvellement est constant et parfois intense. Ce sont eux qui, dans le tube digestif en particulier, se trouvent en contact avec les substances hétérogènes apportées par l'alimentation et qu'il s'agit d'assimiler pour que les tissus durables se trouvent toujours baignés par un plasma spécifique. Or, cette assimilation ne serait autre chose que le résultat d'un premier essai d'adaption cellulaire fait aux frontières du milieu intérieur, par ces premiers défenseurs de la constance spécifique du plasma, les éléments épithéliaux du tube digestif. Cette adaptation peut être d'ordre chimique ou biologique.

Dans le premier cas, la cellule se disloque et meurt. Les substances hétérogènes, qui étaient à son contact lui ont fait subir la lyse.

Le second explique la multiplication concomitante des éléments hépithéliaux pour remplacer ceux qui ont été sacrifiées.

En effet, Legrand dit que si une cellule n'a qu'une façon de naître : la bipartition d'une cellule antécédente, elle a deux façons de mourir : une semblable bipartition ou les types si nombreux des dégénérescences et des mortifications. Il semble bien que lorsqu'une cellule se trouve dans un milieu peu favorable, est en crise d'adaptation si l'on peut dire, elle résout cette crise soit en se divisant si elle n'a pas été trop brutalement lésée (adaptation biologique), soit en dégénéralant ou se liquéfiant si l'atteinte par le contact d'une substance très

hétérogène a été sévère (adaptation chimique).

Prenons l'exemple d'une dégénérescence graisseuse phosphorée du foie : « La matière vivante, dit Legrand, n'a pas le pouvoir de refuser aux molécules du métal-loïde réducteur assaillant, l'oxygène pour lequel celui-ci manifeste une avidité si caractéristique. L'édifice cellulaire va donc se disloquer lentement. Il devra libérer petit à petit de son ensemble moléculaire le gaz vivifiant qui en constitue comme un des ciments ; il en résulte optiquement des figures de dégénérescence diverses, suivant le degré et la violence de l'intoxication. L'état d'équilibre se réalise et la cellule morte ou mourante n'est plus composée que des molécules les plus pauvres en oxygène, les corps gras. On constate en même temps la prolifération de l'endothélium des capillaires hépatiques ».

C'est un exemple d'adaptation mi-biologique, mi-chimique des plasmas cellulaires aux plasmas phosphorés qui les baignent.

— « Soit encore, dit Legrand, un nodule d'inflammation chronique, un tuberculome à son début ; au centre, un groupe de bacilles vivants ou morts, laisse exsuder ses toxines caractéristiques à qui on impute depuis longtemps la nécrose de coagulation. A leur contact le protoplasme se montre granuleux ou sidéré, dégénéré en une masse informe assez étendue dite cellule géante. Mais à sa périphérie on observe comme une coque, une zone sphérique de cellules en prolifération, tuées aussi et fixées à ce stade (cellules épithélioïdes). Elles furent évidemment soumises à une moins intense et moins prompte intoxication. Plus tard, l'extension

du processus morbide, les amènera à leur tour à ce stade dégénératif qui sera la conclusion de leur prolifération préalable. D'autres, plus périphériques, se diviseront à leur heure, le centre si le microbe est vivace continuant à dégénérer.

« Voyez, de même, continue-t-il, la genèse du nodule péribronchique dans la « pneumonie épithéliale », telle que l'a décrite Charcot. L'alvéole comblé de pus, c'est-à-dire de cadavres cellulaires desquamés et mélangés aux microbes, est englobé dans une zone de splénisation où les cellules des parois alvéolaires ont seulement proliféré. Ne sont-elles pas plus distantes que les premières de la bronche bourrée de microbes ? ».

Plus loin encore : « L'inflammation est une variation chimique localisée du milieu intérieur se traduisant par la dégénérescence cellulaire au point d'application du toxique et un peu plus loin, à mesure que son éloignement et sa dilution dans les plasmas nutritifs en atténuent la violence, par l'apparition de cytodièreses (multiplications cellulaires).

Il n'y a donc qu'une différence de degré entre les deux réactions, la dégénérescence, étant une réaction d'adaptation presque purement chimique, l'autre, les cytodièreses, une réaction biologique, histologique. L'intensité de l'altération humorale est seulement amoindrie ici et nous sommes autorisés dès lors à avancer que *si les cellules centrales ont dégénéré pour s'y adapter chimiquement, les celles périphériques, se sont multipliées pour s'y adapter chimiquement et biologiquement* ».

Il termine cette étude sur l'adaptation de la cellule

en montrant que la digestion est le meilleur exemple de cette adaptation. Pour maintenir la constance du milieu intérieur c'est à l'épithélium intestinal que revient le rôle principal dans l'assimilation. Ses cellules subissent la crise d'adaptation dont nous parlons plus haut en présence des substances hétérogènes du chyme. Un nombre très grand d'éléments épithéliaux subissent la lyse, tandis que d'autres, moins touchés suivant les hasards des contacts, se multiplient activement et les remplacent. La substance des cadavres cellulaires liquéfiée, libérant des enzymes qui ne seraient que les premières grosses molécules de désintégration, modifie la substance hétérogène du chyme et établit un pont chimique, si l'on peut ainsi s'exprimer, entre les deux substances. L'épithélium digestif est le type de cette excrétion récrémentielle qui appartient plus ou moins à tous les épithéliums. « Chaque cellule s'adapte pour son propre compte, biologiquement ou chimiquement, modelant ainsi chimiquement à son image par les diastases mises en liberté, les substances du chyme. Elle se construit son édifice spécifique, ou juxta-spécifique avec les matériaux hétérogènes puisés au canal alimentaire (genèse des cellules de remplacement); et c'est à l'occasion de la rupture de cet édifice, et sur ses débris, résultant d'une première sélection synthétique que l'organisme, que les plasmas circulants se fourniront de substances qui permettront au milieu intérieur de rester spécifique ». Des approximations ultérieures préciseront cette spécificité et parmi celles-ci, il faut citer celles produites par un processus analogue, par les cellules du foie, par celles des glandes à secré-

tions internes et enfiu par les leucocytes. Nous aurons l'occasion de revenir sur ces derniers rôles. Mais nous sommes, dès à présent, en mesure de nous expliquer le sens de la multiplication des microbes dans un milieu donné en particulier dans l'organisme humain. Ce serait, là aussi, un effort d'adaptation au milieu par lyses ou cytodièreses. Seulement, comme le dit Legrand, « ici le cadavre cellulaire est invisible, mais non imperceptible car il se retrouve dans les humeurs sous forme de toxines solubles ».

Si nous voulons préciser encore ces phases de lyses et de cytodièreses voyons ce qui se passe, comme l'a montré Duclaux, dans un milieu fermentescibleensemencé de levures : Il y a une véritable balance entre le pouvoir multiplicateur de ces levures et leur pouvoir zymogène. Quand les levures se multiplient, cela veut dire que le milieu leur est toujours défavorable, mais qu'il commence à l'être moins que lorsqu'une grande partie d'entre elles, lysées par les contacts chimiques d'un milieu tout à fait différent de leur propre substance, faisaient de l'adaptation chimique en se dissolvant, libérant ainsi des enzymes qui modifiaient le milieu favorablement pour elles, en faisant le phénomène de la fermentation. Quand la prolifération des levures se produit, il y a moins d'enzymes et partant moins de fermentation. Enfin quand le milieu est assez transformé pour que l'adaptation soit devenue complète il n'y a plus ni production d'enzymes, ni cytodièreses, ni fermentation.

Ce schéma est à retenir : *l'adaptation chimique par le sacrifice d'un certain nombre d'éléments a permis*

l'adaptation biologique des éléments subsistants.

Mais voici le corollaire de cette longue digression qui paraissait à un moment donné nous écarter de notre sujet :

Quel est donc le mécanisme d'une vaccination ou si l'on veut d'une immunisation produite par l'injection de bacilles vivants ou d'extraits solubles ?

Ce serait la transformation chimique du milieu intérieur de façon qu'il devienne apparenté à la fois à l'antigène et à l'organisme. En effet d'après ce que nous venons de dire, toute multiplication du microbe sera alors prévenue. Ceci peut paraître contrarier certaines idées classiques. Cependant nous verrons par la suite comment certains faits seront ainsi éclairés. On comprend, par exemple, qu'une espèce microbienne devienne virulente, c'est-à-dire ait tendance à se multiplier, par des passages successifs à travers des animaux d'espèce différente. L'hétérogénéité des milieux, vis-à-vis de ces microbes, est comme une épine irritative qui déclenche les cytodierèses. Dès que le milieu est apparenté, cette épine irritative cesse de même que les multiplications.

Il nous reste à examiner, maintenant, si cette théorie de l'adaptation est susceptible de nous donner une conception satisfaisante de ce que l'on a appelé les anticorps et une compréhension logique de leur rôle immunisant.

D'après tout ce qui précède les leucocytes sont en équilibre chimique, disons qu'ils sont adaptés avec le plasma puisque physiologiquement leur nombre reste

constant autour de 6.000 par millimètre cube. Nous savons que s'il y avait dysharmonie chimique entre plasma et leucocytes, il y aurait chez ces derniers toute une gamme d'injures allant depuis la multiplication (la plus faible), jusqu'à la lyse d'un certain nombre d'entre eux (la plus forte), c'est-à-dire jusqu'à la mise en liberté d'enzymes qui modifieraient le plasma de façon à rétablir la parenté chimique, l'harmonie, l'équilibre. Liquide et éléments figurés forment donc un tout harmonique. Toute injure faite à une molécule du plasma retentira sur cet ensemble.

Pour être précis, il faudrait cependant admettre de légères fluctuations pour le nombre des leucocytes. Par exemple dans l'intervalle des digestions, ils doivent intervenir pour la mise au point dernière du plasma spécifique par quelques lyses et multiplications. Mais il ne s'agirait de rétablir qu'une nuance chimique de sorte que ces fluctuations ont peu d'amplitude et que, pratiquement, on peut admettre l'adaptation des leucocytes avec le plasma.

Etudions les divers modes de réaction des leucocytes à toute cause venant rompre cet équilibre et tout d'abord voyons ce qui se passe dans les leucémies où le mode de réaction des leucocytes ne représente qu'une défense inadéquate n'empêchant pas la mort qui est fatale. Nous résumons :

1° *Leucémie lymphatique chronique* : Leucocytose intense, depuis 40.000 jusqu'à 700.000 globules blancs. Le nombre des leucocytes va en augmentant jusqu'à la mort.

2° *Leucémie lymphatique aigüe* : Le nombre des

globules blancs est augmenté, mais moins que dans la forme chronique. Ce nombre va en croissant parallèlement à l'évolution rapide vers la mort.

3° *Leucémie myélogène chronique* : Hyperleucocytose intense jusqu'à 200 et même 600.000 globules blancs.

4° *Leucémie myélogène aigüe* : Hyperleucocytose progressive jusqu'à la mort.

Comment interpréter l'hyperleucocytose dans ces maladies où l'organisme finit toujours par succomber ? D'après la théorie de l'adaptation cellulaire de Legrand on pourra dire qu'à l'injure d'ordre parasitaire ou bio-chimique (la cause des leucémies est encore inconnue) qui a troublé l'équilibre des leucocytes ceux-ci n'ont répondu que par la cytodiérèse qui ne serait, si l'on nous permet l'expression, qu'une abdication partielle de leur rôle. Le moyen optimum de défendre la constance du plasma aurait été de faire le sacrifice immédiat d'un certain nombre d'entre eux dont l'adaptation chimique par la lyse, aurait libéré des enzymes qui auraient été « injurier » l'antigène et le modeler chimiquement à l'image du plasma. Si l'on veut être logique jusqu'au bout c'est la qualité agressive de ces enzymes qui vont digérer l'antigène et l'« assimiler » (avec le concours de l'alexine), qui est décelée par nos réactions sous le nom d'anticorps. La spécificité de ces derniers viendrait de ce que, aux prises avec l'antigène, ils gardent plus ou moins l'empreinte de ce dernier. On ne peut concevoir que cette spécificité soit préformée. Elle se crée et s'affirme au fur et à mesure de l'attaque chimique des substances provenant de la lyse des leucocytes, sur l'antigène. De

même un ouvrier en présence d'un genre de travail qu'il n'a jamais fait, l'attaquera d'abord avec des moyens rudimentaires, puis, peu à peu, perfectionnera ses outils et les rendra plus adéquats.

Pour en revenir aux leucémies, l'inaptitude des leucocytes à faire dans ces maladies l'adaptation chimique, entraîne l'absence d'anticorps. C'est l'antigène qui tend plutôt à modeler le plasma chimiquement à son image, le milieu devient ainsi l'hétérogène pour les leucocytes qui, en présence de cette épine irritative continue, ne savent d'autres moyens de répondre que par la multiplication. Peut-être, en effet, les leucocytes jeunes ont-ils une nutrition légèrement différente de celles des adultes, ce qui leur permet de s'adapter à ce nouveau milieu. Mais la constance chimique du plasma n'ayant pas été intégralement maintenue, la substance noble ou durable de l'organisme (substance nerveuse ect...,) se trouvera baignée par une substance hétérogène, d'où la symptomatologie de ces affections.

Mais les choses peuvent se passer autrement dans d'autres maladies. En effet on peut concevoir que les leucocytes, soit à cause d'une susceptibilité chimique très grande, soit à cause de l'hétérogénéité très grande de l'antigène, fassent de l'adaptation chimique intense par lyse d'un grand nombre d'entre eux. Les enzymes ainsi mis en liberté iront faire injure sur l'antigène qui, devant cette substance très différente de la sienne pourra s'adapter aussi chimiquement et se lyser. Si tous les éléments de l'antigène ont subi la lyse totale ou si, l'antigène étant une substance toxique soluble a été assimilé par les enzymes des leucocytes, on pourra

dire que l'infection ou l'intoxication ont été rapidement jugulées. Une recherche d'anticorps et d'antigène aurait permis à un moment donné de trouver de l'un et de l'autre dans les humeurs. C'est ce qui se passe, probablement, dans certaines septicémies bénignes qui « tournent court » en quelques jours sans laisser ni localisation ni séquelles.

Mais en général, la phase septicémique n'est pas longue, car, dans le torrent circulatoire et duand la défense est normale, les enzymes provenant de la lyse des leucocytes, atteignent partout l'antigène et le transforment, grâce au brassage continuuel du courant sanguin. L'antigène serait, peut être, totalement lysé et assimilé s'il n'avait la ressource de faire des localisations. En effet, dans les capillaires de certains organes, (capillaires pulmonaires dans la pneumonie, par exemple), les substances provenant de la lyse de l'antigène irritent les terminaisons nerveuses et provoquent de la vaso-dilatation et la stase sanguine. Les micelles provenant de la lyse des leucocytes et de l'antigène, diminueront leur contact chimique et les opérations d'assimilation seront ralenties. Il s'établira, en rapport avec l'éloignement des foyers d'activité, toute une gamme d'injures sur les substances adverses ou leurs éléments figurés, ceux-ci répondant, ici par la lyse, là par la multiplication. Ainsi pendant que la disgestion de l'antigène par les substances leucocytaires s'achève dans le torrent circulatoire, elle commence puis se développe avec intensité dans ces localisations. Quand l'équilibre est retrouvé il peut se faire que l'antigène grâce au sacrifice d'un grand nombre de ses élé-

ments qui ont su faire l'adaptation chimique, se soit justement adapté. Cette adaptation aura pu se faire aussi bien de la part des leucocytes que de l'antigène par concessions réciproque si l'on permet cette image, à mi-chemin de leurs différences chimiques. Si nous nous rappelons le schéma de la fermentation par les levures, les éléments figurés : leucocytes et antigène, cessent leurs actions de lyse et de cytodierèse, l'injure réciproque étant réduite à zéro. Ainsi sera constitué ce microbisme latent qui se manifestera plus tard dans les séquelles quand l'équilibre viendra de nouveau à se rompre. Ainsi également peuvent s'expliquer les rechûtes de maladies infectieuses, la fièvre typhoïde, par exemple. Peuvent s'expliquer à plus longue échéance les syphilides tertiaires ou les séquelles d'autres maladies infectieuses.

d) RAPPORT DE LA PRÉSENCE DES ANTICORPS ET DE LA DURÉE DE L'IMMUNITÉ.

Nous devons, maintenant nous poser la question suivante : Les anticorps persistent-ils dans les humeurs après la guérison pour être considérés alors comme la marque tangible de l'immunité ?

R. Biot dans son excellente thèse sur « La Recherche des antigènes et des anticorps dans le sérum et dans l'urine des tuberculeux », s'inquiète d'une objection sérieuse qu'on pourrait faire à la réaction de Bordet-Gengou que nous étudierons dans le prochain chapitre : Partant du principe que l'immunité doit se révéler dans toute la durée de l'immunité par la présence d'anticorps, il dit : « chacun sait que la guérison de la syphilis s'accompagne de la disparition

de la réaction de Wassermann (qui n'est comme on sait qu'une application de la réaction de Bordet-Gengou), bien que le sujet soit immunisé contre la syphilis. Si la réaction de fixation du complément (ou de B.-G), décelait de vrais anticorps, son intensité ne devrait-elle pas croître à mesure que la guérison se décide et que le malade marche vers l'immunisation ? Et, maintenant malgré tout, le principe de l'immunité corollaire de la présence des anticorps; il préfère s'appuyer sur les critiques faites par Hanns contre la Réaction de Wassermann, pour dénier à celle-ci toute espèce de valeur. Or, nous croyons nous aussi à la valeur relative de cette réaction. Mais on ne peut admettre que les anticorps puissent être décelés dans *toute* la durée de l'immunité. Ce n'est donc pas un pareil reproche qui peut servir de base à une critique sérieuse contre cette réaction. La véritable et seule critique qu'on puisse faire réside dans l'emploi d'un antigène infidèle à défaut du seul spécifique, le tréponème, dont on n'a pas encore réussi à faire des cultures. Et cette critique, il faut le reconnaître, est assez grave. Nous verrons dans le chapitre suivant que la réaction de Bordet-Genjou ou de fixation du complément permet, en partant de l'antigène, de trouver l'anticorps et inversement en partant de l'anticorps de trouver l'antigène. Ceci étant, et dans le but de développer l'idée que la présence des anticorps décelée pendant la maladie dure tout au plus jusqu'au début de l'immunité et non jusqu'à la fin de celle-ci, nous allons faire la critique de la Réaction de Wassermann. Nous verrons que de grosses réserves étant faites à son sujet, on peut admettre qu'il lui

reste une valeur d'ensemble suffisante pour appuyer sérieusement la proposition que nous venons d'émettre.

Nous avons vu que les leucocytes finissent de rendre le plasma spécifique par une dernière approximation. Ils finissent véritablement la digestion. Les physiologistes leur ont attribué la production de diastases diverses achevant l'assimilation de certaines catégories de graisses, d'albumine etc. Celles-ci peuvent-être comparées à des antigènes ayant à subir l'action assimilatrice des diastases leucocytaires qui deviennent anticorps, c'est-à-dire prennent un caractère de spécificité « anti » dès qu'elles sont aux prises avec ces substances et qu'elles en gardent un peu l'empreinte chimique. On conçoit ainsi que les sérums contiennent d'une façon constante à la fois plusieurs anticorps dirigés contre diverses substances dont il s'agit de parfaire l'assimilation. Nous appellerons ces anticorps : a, 'b, 'c, 'd, etc. et leurs antigènes respectifs : a, b, c, d, etc. supposons par exemple que c, 'soit l'anticorps d'un antigène lipéide déterminé c. Dans notre réaction de Bordet-Gengou ou de Wassermann, nous déterminerons c' en partant de c. Si nous employons c à l'état pur, sans addition d'aucune autre substance, nous pouvons avoir confiance dans la réaction qui nous donnera fatalement l'anticorps spécifique c, 's'il existe et seulement celui-là. Mais si nous employons un antigène impur où la présence de c est accompagnée de la présence d'un ou de plusieurs autres antigènes, b et d par exemple, ayant leurs anticorps respectifs, b' et d' dans le sérum, il pourra se présenter deux cas :

1° L'anticorps que l'on cherche c' existait réellement. La réaction sera de toute façon positive et conforme à la réalité des faits.

2° L'anticorps c' n'existait pas. La réaction devrait être négative.

Ne voit-on pas alors, puisque les antigènes b et d qui accompagnent c ont leurs anticorps dans le sérum, que la réaction sera positive ? Si alors, on conclut aveuglément à la présence de l'anticorps c', on va à l'encontre de la vérité.

Or ces éventualités se présentent dans la réaction de Wassermann où l'on ne peut employer l'antigène pur, le tréponème n'ayant encore pu être cultivé. On emploie comme antigène en général, une macération de foie d'hérédo-syphilitique, véritable pépinière d'antigènes ! Il ne faut donc pas s'étonner des résultats discordants donnés par cette réaction. Certains ont voulu étendre le discrédit qui l'a frappée au principe même de la Réaction de Bordet-Gengou. Par ce qui précède, on voit que pareille extension n'est nullement justifiée, bien au contraire.

Quand aux résultats de la réaction de Wassermann, nous rétiendrons d'après ce que nous venons de voir qu'un résultat négatif a infiment plus de valeur qu'un résultat positif.

Pour être précis, il faudrait ajouter que les résultats négatifs eux-mêmes ne peuvent être pris pour absolument certains, la substance tréponémique pouvant être dans une telle macération trop diluée ou bien masquée en tant que substance spécifique par des échanges chimiques avec les substances voisines. Mais ceci n'est qu'une

petite réserve ; en général un Wassermann négatif a une valeur considérable.

Nous pouvons revenir maintenant à la proposition de R. Biot et voir pour quelles raisons la Réaction de Wassermann devient négative, ne détecte plus d'anticorps contre la tréponème, peu de temps après que les signes cliniques de la maladie ont disparu.

Nous commencerons d'abord par résumer dans le tableau suivant les résultats de l'excellent travail de Marcel Pinard (1) sur la syphilis qui montre « qu'il y a une évolution parallèle chez un syphilitique, entre les résultats de la réaction de Wassermann faite en série et le résultat des réinoculations successives ».

Ce tableau est très suggestif. Il nous montre que plus il est possible de réussir une inoculation nouvelle de la syphilis chez un syphilitique, plus les résultats de la Réaction de Wassermann sont négatifs, c'est-à-dire qu'il n'y a pas d'anticorps quand l'immunisation fléchit ce qu'indique la possibilité des réinfections. Or, cette immunité, d'après Marcel Pinard, est loin d'être aussi longue qu'on le croit dans la syphilis.

« Une première atteinte de scarlatine, de rougeole, de variole, de typhoïde, dit-il, confère une immunité plus ou moins durable mais qui, souvent, fléchit et disparaît, permettant à une deuxième maladie semblable à la première, d'évoluer de nouveau sur le même terrain. La vaccination ne nous donne-t-elle pas tous les jours de ces exemples ? Ne voyons-nous pas l'immunité conférée

(1) Marcel Pinard : L'Immunité dans la syphilis. Infection et Réinfection syphilitique. (Thèse Paris 1904).

PÉRIODES	RÉINOCULATIONS (Possibilité de Réinfection)	RÉACTION DE WASSERMANN (+ présence d'anticorps contre le tréponème) (- absence d'anticorps contre le tréponème)
Les 12 premiers jours.	Le chancre syphilitique est auto-inoculable presque constamment.	Presque toujours négative.
À partir du 12 ^e jour jusqu'à la roséole.	Le chancre peut encore à grand peine être inoculé à la condition de prendre une plus grande quantité de virus et de l'introduire en pochette sous-épidermique.	Positive dans la 1/2 des cas seulement.
Période 2 ^{aire}	Négatives. Parfois papules insignifiantes.	Positive dans 80 à 90 % des cas.
Période 3 ^{aire}	Il est possible de déterminer expérimentalement des lésions de réinfection ou plutôt de superinfection. Les accidents présentent l'aspect des lésions tertiaires spontanées et apparaissent après 15 à 20 jours d'incubation. Les cas de réinfection spontanée sont plus fréquents qu'on ne croyait avec accidents 2 ^{aires} complets.	Plus on s'éloigne du début de l'infection, plus souvent elle est négative.

par une première vaccine, s'atténuer et disparaître, permettant d'abord des réinoculations qui donneront des vaccines avortées, des vaccinoïdes et plus tard des vaccines régulières évoluant comme une première atteinte? Il en est exactement de même pour la syphilis. Avec le temps et l'immunité qui décroît, nous pouvons voir des

réinfections à tous les degrés : faible lésion locale, lésions locales avec adénopathie, lésions locales avec adénopathie et ensuite éruption et phénomènes constitutionnels quoique cela soit plus rare ». Et il ajoute :

« Ces idées ont été jusqu'ici combattues avec opiniâtreté et rejetées, mais les expérimentations de ces dernières années donnent le droit de les défendre avec quelque chance de succès, cette fois ».

Voilà donc une première atténuation à la proposition de R. Biot qui croit que la guérison de la syphilis se continue par une longue période d'immunité véritable.

Il faudrait en outre s'entendre sur la compréhension du mot guérison. On peut s'en tenir, en effet, aux symptômes très apparents, ou au contraire aller chercher les traces humorales de la maladie qui disparaîtront les dernières. Or ces traces humorales, qui succèdent à la période active de la maladie avec toutes ses manifestations, représentent la période dite d'immunité. Mais cette période n'est nullement distincte de la première. Elle n'en est que la continuation insensible. C'est encore la maladie, mais qui s'achève et meurt plus ou moins longtemps après la maladie apparente. On conçoit que pendant cette période d'immunisation une nouvelle maladie semblable à la première ne puisse venir s'implanter, puisque l'organisme est toujours affecté de la même maladie.

Si l'on conçoit, d'autre part, la courbe de l'immunisation comme une « asymptote », on voit qu'il n'existe pas que l'immunisation ou la non immunisation, mais qu'il y a entre ces deux qualités extrêmes toute une gamme d'intermédiaires et qu'il est indispensable de distinguer

l'intensité de l'immunité. A un moment donné, en effet, une réinfection qui serait impossible soit avec un antigène atténué, soit avec un nombre restreint d'éléments d'antigène, peut le devenir avec un antigène virulent ou augmenté dans le nombre de ses éléments. A vrai dire, on ne pourra parler de réinfection mais seulement de superinfection.

Est-ce que les anticorps accompagnent l'immunité dans sa durée indéterminée? Nous voyons d'après le tableau qui précède que « grosso modo » on peut dire que dès que la réinoculation est possible la Réaction de Wassermann devient négative, marquant l'absence d'anticorps contre le tréponème.

Mais le moment où la réinoculation est possible coïncide-t-il avec la fin de l'immunisation? Non, d'après ce que nous venons de dire. La réinoculation commence par devenir faiblement positive quand l'immunisation fléchit d'autant. L'immunisation, quoiqu'elle aille en déclinant, aura toujours assez de pouvoir pour que si des réinfections (nous devrions dire des superinfections) se produisent, elles ne donnent lieu qu'à des manifestations larvées. Il n'y a lieu de dire que l'immunisation n'existe plus que lorsqu'une réinfection pourra se produire avec toute la symptomatologie qui s'attache à cette infection. Ceci étant admis, on peut dire que les réinfections larvées sont possibles assez tôt relativement après ce qu'on est convenu d'appeler la guérison. Les agglutinines, qui sont aussi des anticorps, semblent bien confirmer ce point de vue.

D'ailleurs, l'idée que le sérum doit présenter d'autant plus d'anticorps que l'on est en pleine période d'immu-

nisation, vient de la conception, à notre très humble avis, inexacte, qu'on s'est faite des anticorps. On a supposé que leur spécificité était créée d'emblée, ainsi qu'eux-mêmes, par une vertu mystérieuse, difficilement compatible d'ailleurs avec la rigoureuse détermination des phénomènes biologiques. Cela, évidemment, fait paraître étonnant que la durée de leur présence ne coïncide pas avec toute la durée de l'immunité.

Si nous essayons de comprendre le phénomène de l'immunité en nous basant sur l'idée d'adaptation chimique de L. Legrand, on peut voir que le phénomène d'immunité n'est que la phase ultime et victorieuse de l'effort fait par l'organisme pour le maintien spécifique du plasma. spécificité nécessaire aux cellules durables pour assurer le maintien de l'espèce. Nous avons vu que c'est surtout en se lysant, en faisant de l'adaptation chimique, et non la seule adaptation biologique comme dans les leucémies, que les leucocytes peuvent arriver à modifier à leur profit, à assimiler l'antigène. Pour cela, les enzymes qui ne seraient dans le sang que les premières grosses molécules de désintégration des leucocytes, comme nous l'avons dit, vont forcer l'antigène à faire de l'adaptation chimique en le lysant. Or, précisément, la réaction de Bordet-Gengou qui nous permet de déceler les anticorps, ne décèle autre chose que des lysines d'après les travaux de Nicolle. Donc la réaction de Bordet-Gengou ou celle de Wassermann, ne seront positives, c'est-à-dire ne décèleront des anticorps que tant qu'il y aura de l'antigène à lyser. La maladie, avec son cortège de manifestations spéciales, doit donc correspondre à la phase de lyse intensive de l'antigène. A

la guérison, c'est-à-dire à la fin des symptômes cliniques, les dernières lyses s'achèvent et les anticorps ne tardent en effet pas à disparaître.

Il reste à terminer l'assimilation de la substance albuminoïde des cadavres de l'antigène. D'après Nicolle ce rôle serait surtout rempli par des coagulines notamment les précipitines par condensations successives des micelles de l'antigène que les lysines ont disloquées. Ce rôle s'étend sur toute la phase dite d'immunisation qui peut être plus ou moins longue suivant le degré spécifique d'hétérogénéité de l'antigène à assimiler. C'est la maladie qui se continue maintenant dans les humeurs formant l'immunité qui disparaîtra peu à peu à mesure que se rétablit la spécificité du plasma. Si l'on admet que les symptômes cliniques de la maladie disparaissent dès que presque tout l'antigène est lysé, on voit que la durée de la présence des anticorps ne coïncide, en plus de la période de maladie clinique, qu'avec le début de l'immunité qui va en décroissant sur une période parfois très longue, suivant une courbe inverse de celles des possibilités de superinfections larvées.

On conçoit donc qu'après une médication très énergique par l'arsenic et le mercure, la réaction de Wassermann ne tarde pas à montrer la disparition des anticorps chez un syphilitique.

Les doses massives d'arsenic doivent favoriser l'adaptation chimique des leucocytes dont la lyse ainsi accrue donne naissance à des enzymes qui deviennent des anticorps spécifiques en attaquant l'antigène. L'arsenic et le mercure étant des médicaments très énergiques dans la syphilis, on conçoit que le tréponème puisse subir en un temps relativement court une lyse presque totale, ce

qui marquera la guérison.

La disparition des anticorps s'ensuivra tandis que l'assimilation de plus en plus exacte de la substance de l'antigène se poursuivra pendant une période parfois très longue d'immunisation déclinante. Ce sont les restes de l'incendie vaincu qui s'éteint peu à peu, les pompiers s'étant retirés après avoir jeté une quantité d'eau suffisante pour que l'infiltration à elle seule achève désormais de noyer les décombres.

Mais si des maladies comme la syphilis possèdent leur médication spécifique, dans la plupart l'organisme ne peut compter que sur sa propre défense. Nous voyons alors, suivant les cas, des fluctuations diverses de la lutte. Tantôt l'organisme, comme s'il ne savait pas faire par l'intermédiaire de ces leucocytes l'adaptation chimique nécessaire, ne répond que par ces hyperleucocytoses dont certaines formules indiquent précisément la gravité de la maladie et la déficience de la défense. Tantôt l'adaptation chimique réussit pleinement. L'antigène est lysé dans le torrent circulatoire; la guérison semble obtenue, les anticorps finissent par disparaître. Mais des localisations se sont faites où l'antigène a pu lui aussi s'adapter et réaliser le microbisme latent.

L'équilibre humoral ainsi établi, peut persister un certain temps, puis quand il se rompt les phases de l'adaptation biologique ou chimique peuvent reprendre des deux côtés. C'est la maladie qui procède par poussées successives comme dans certaines formes de tuberculose réalisant les mêmes fluctuations dans la réaction de fixation du complément.

Parfois les réactions humorales qui se passent dans

ces localisations pourront ne pas retentir sur le reste de l'organisme. Cela explique que parfois on soit étonné de trouver la réaction de fixation du complément négative soit dans de vieilles syphilis tertiaires soit dans des tuberculoses chirurgicales très délimitées. Kraus et Volk (1) n'ont-ils pas parlé d'immunisation régionale » ? qu'il était possible de déterminer dans la vaccine un état réfractaire de la peau sans entraîner par exemple celui de la cornée ? De même il semble que la réaction de fixation du complément soit plus souvent positive dans les exudats des tuberculeux (2) que dans leur sérum sanguin.

Mais le plus souvent une absence d'anticorps devra être interprété moins dans le sens du non retentissement général de ces réactions régionales, que dans celui d'un fléchissement de la défense, d'une déficience d'adaptation chimique des leucocytes. MM. F. Bezançon et H. de Serbonne (3) ont remarqué l'apparition et la disparition brusque des anticorps d'un sérum et *ils ont plusieurs fois constaté la coïncidence de cette disparition des sensibilisatrices avec les rechutes apparentes de la maladie.*

Ces auteurs affirment donc la valeur immunisante des anticorps. C'est cette dernière question que nous allons maintenant envisager.

e) VALEUR IMMUNISANTE DES ANTICORPS, EN PARTICULIER DES ANTICORPS TUBERCULEUX.

Les lysines mises en évidence par la réaction de

(1) Kraus et Volk : Wiener Klinik Woch : 1906. Vol. 19. n° 31. Cité par Pinard.

(2) Slatineanu et Daniellopolus : Présence du fixateur dans les exudats pleuraux et péritonéaux d'origine tuberculeuse. (Soc. Biol. Bucarest. 11/2 09. Cité par Pinard).

(3) F. Bezançon et H. de Serbonne : Soc. de Biol. 20 novembre 1919 (Cité par Pinard).

Bordet-Gengou, exercent leur pouvoir décoagulant ou dispersif non seulement contre les éléments figurés mais aussi contre les toxines ou poisons solubles. On a parlé de toxinolysines (Nicolle). Elles exercent donc leur action sur l'antigène quel qu'il soit. Beaucoup d'auteurs ont voulu nier ce pouvoir antitoxique des anticorps et par conséquent leur valeur immunisante. Ils ne seraient que de simples témoins des réactions de l'organisme.

L'expérience en effet a démontré plusieurs fois qu'un sérum riche en anticorps, par exemple tuberculeux, ne neutralisait par la toxicité de la tuberculine. Mais comme le dit très justement R. Biot cette donnée n'a aucune valeur puisqu'on trouve dans le sérum des tuberculeux à la fois antigènes et anticorps en général et « on comprend, dit-il, qu'on ne puisse guère diminuer la toxicité de la tuberculine en lui adjoignant un tel sérum, puisqu'avec les anticorps qui neutraliseraient les poisons, ce sérum apporte une nouvelle dose de toxique ». Aussi Letulle (1) ne craint pas de dire très loyalement que bien que les anticorps tuberculeux ne lui paraissent pas devoir être des antituberculines, il a été obligé de constater que, « l'accumulation d'anticorps dans l'organisme joue un rôle favorable dans la défense contre la tuberculose puisque nous constatons qu'ils existent en d'autant plus grande abondance dans le sérum des malades que ceux-ci sont plus résistants à la maladie ».

D'ailleurs le fait a pu être constaté expérimentalement. R. Biot dit à ce sujet : « Bien que le fait de la

(1) Letulle : Thèse Paris 1942 : Etude des réactions humérales dans le diagnostic, le pronostic et la thérapeutique de l'infection tuberculeuse.

bactériolyse du Bacille de Koch soit souvent nié et que certains auteurs aillent même jusqu'à la déclarer à priori impossible, nous avons vérifié sa réalité à maintes reprises. Il n'est pas difficile de faire à ce sujet des expériences convaincantes. Il suffit de mettre dans un tube des bacilles de Koch avec la bactériolysine (1) et de l'alexine. Après séjour à l'étuve à 37° pendant 24 heures ont fait un examen comparatif de ce tube avec un tube témoin dans lequel manque la bactériolysine. Dans ce dernier les bacilles sont intacts. Ils sont très altérés dans l'autre. Ils y ont perdu leur colorabilité et leur acido-résistance; leur teinte est moins renforcable par le formol et si l'on poursuit l'expérience l'on ne trouve bientôt plus que des granulations bacillaires qui ne peuvent plus contaminer le cobaye, ni donner de cultures sur les milieux usuels ». Ce sérum, d'ailleurs, riche en anticorps, (bactériolysine) est très réduit en antigènes, présente de réelles propriétés antitoxiques. R. Biot a assisté à l'Institut Maragliano, à Gênes, où on le prépare, à des expériences très convaincantes à ce sujet. Un lapin qui mourrait par l'injection d'un centimètre cube d'extrait alcoolique de bacilles de Koch, résiste parfaitement à cette injection si on y ajoute 1 c.c. de bactériolysine réactivée au moment même par de l'alexine fraîche de cobaye.

Eufin MM. A. Besredka et F. Jupille (2) après avoir injecté à des lapins des bacilles tuberculeux et faisant de fréquentes réactions de fixation du complément

(1) C'est du sérum de cheval immunisé contre le B. de Koch par voie gastrique ce qui réduit l'antigène concomitant dans le sérum. (Institut Maragliano de Gênes).

(2) C. R. Soc. Biol. 7/2 1914.

pour rechercher les anticorps, constatent que la réaction est positive alors qu'on ne trouve pas encore de lésions macroscopiques dans les organes et qu'elle marche de pair avec la résistance de l'animal. (Laboratoire du professeur Metchnikoff).

De tout ce qui précède nous concluons que la recherche des anticorps, en particulier des anticorps tuberculeux, est chose légitime. On peut viser un but diagnostique et un but pronostique. Mais dans ce dernier cas les résultats demandent à être minutieusement interprétés.

1° La présence d'anticorps et l'absence d'antigène est la formule la plus heureuse. Elle veut dire que la qualité agressive de la défense est en train d'achever son rôle, n'ayant plus en présence d'elle qu'un antigène déjà assez modifié dans le sens d'une assimilation au plasma pour que la réaction n'ait pu plus déceler sa spécificité.

2° La présence d'anticorps concomitante avec celle d'antigène indique que *pour l'instant* la formule est bonne. L'organisme se défend par l'adaptation chimique de ses leucocytes et nous avons vu que ce serait le moyen optimum de défense. Mais des variations peuvent se produire d'un moment à l'autre indiquant alors une orientation nette soit vers une bonne défense (présence d'anticorps absence d'antigène), soit vers une défense déficiente (présence d'antigène, absence d'anticorps). Nous verrons précisément dans le chapitre III, une observation personnelle, illustrer ce que nous venons de dire.

3° La présence d'antigène et l'absence d'anticorps

est la formule indiquant un pronostic très réservé. Il est vrai cependant de dire, comme l'ont remarqué F. Bazançon et H. de Serbonne, qu'il peut y avoir pendant la maladie des fluctuations de la formule tenant aux fluctuations même de la défense et l'on peut dire pour le plus, que cette formule indique un état actuel déficient. Mais si une réaction nouvelle confirme plus tard cette formule, le pronostic est décidément sombre. Quoiqu'il en soit, une telle formule oriente d'emblée le pronostic.

4° Enfin, et ceci confirme la valeur de la réaction de Bordet-Gengou, comme l'ont vu F. Bazançon et H. de Serbonne, R. Biot, nous même, un organisme dans lequel on ne peut trouver aucune trace de tuberculose ni dans les antécédents, ni dans l'état actuel, ne présente ni antigène ni anticorps. Une de nos observations personnelles, on le verra au chapitre III, illustre ce cas.

Après avoir parlé de la conception générale des anticorps et de leur valeur immunisante, nous allons passer à l'application de ce qui précède. Et tout d'abord nous étudierons la réaction de Bordet-Gengou et la manière de rechercher anticorps et antigènes tuberculeux dans le sang et dans l'urine.

CHAPITRE II

La Réaction de Bordet-Gengou.

Son application à la recherche des anticorps et des antigènes tuberculeux dans le sang et dans l'urine.

I. — La Réaction de Bordet-Gengou ou de fixation du complément.

a) PRINCIPES GÉNÉRAUX. — En 1901, deux savants de Bruxelles, Bordet et Gengou, dotèrent la science biologique d'un instrument de travail de premier ordre à propos duquel nous rappellerons les faits qui aideront à sa compréhension.

Disons d'abord qu'un même antigène peut faire naître dans le sérum sanguin plusieurs espèces d'anticorps qu'on peut classer en deux catégories : des coagulines et des lysines.

Les premières agissent directement sur l'antigène par condensation, en aggluinant ses éléments figurés ou en précipitant ses micelles colloïdaux s'il est représenté par des poisons solubles.

Les secondes agissent par décoagulation, en mettant en liberté les micelles colloïdaux primitivement cohérents qui représentent l'antigène, soit comme élément figuré, soit comme poison soluble. Mais les lysines, ap-

pelées aussi sensibilisatrices, n'exercent pas cette action d'elles seules. Elles ne font que préparer l'antigène à subir la lyse, ce dernier rôle étant rempli par une substance banale qui se trouve dans tous les sérums. La sensibilisatrice joue le rôle d'un mordant en teinture, et son rôle est comparable à celui des diverses diastases de la digestion, l'entérokynase, par exemple, dont l'action doit être complétée, on le sait, par le suc intestinal. L'alexine, ou complément, n'a aucune spécificité. Les anticorps sont le plus souvent spécifiques. Parfois ils ne le sont qu'à un groupe près d'antigènes. Nous ajouterons que l'alexine est thermolabile : elle disparaît par chauffage à 56° pendant une demi-heure. La sensibilisatrice est thermostable : elle n'est pas détruite dans les mêmes conditions.

L'action des agglutinines et des précipitines a été mise en évidence surtout *in vitro* (séro-diagnostic, etc.). De plus, des microbes agglutinés peuvent rester vivants et virulents. C'est donc aux lysines que semble revenir le rôle principal dans la lutte anti-bactérienne. Elles paraissent être les manifestations type de la défense, et ce sont précisément elles que met en évidence la Réaction de Bordet-Gengou (Nicolle).

Supposons maintenant, que nous voulions rechercher une sensibilisatrice ou anticorps contre la tuberculose dans le sérum d'un tuberculeux. Si nous mettons en présence dans un tube à essai toxine tuberculeuse procurée dans les laboratoires (antigène), sérum du malade (supposé contenir l'anticorps) et alexine, la lyse pourra se produire si l'anticorps existe réellement dans le sérum examiné, mais l'œil ne pourra s'en rendre

compte. Il faut pour cela recourir à un artifice qui frappe la vue de même qu'un colorant indicateur dans une réaction chimique. Cet artifice consiste dans l'adjonction aux substances mentionnées, de ce qu'on appelle un système hémolysable. Voici comment on obtient ce dernier :

Si l'on injecte successivement, à plusieurs jours d'intervalle, à un lapin, par exemple, des doses croissantes d'une émulsion de globules d'un autre animal, le mouton, le sérum de lapin acquiert la propriété de lyser, d'hémolyser dit-on, les globules de mouton, phénomène que l'œil distingue très-bien. Si nous mettons en présence des globules de mouton et du sérum de lapin anti-mouton chauffé à 56° pendant une demi-heure pour détruire l'alexine, il ne manquera à ce système (dit précisément système hémolysable) que l'alexine pour obtenir l'hémolyse. Or, dans le tube à essai dont nous avons parlé plus haut, il y a de l'alexine. En supposant que cette alexine ait été employée à lyser l'antigène bacillaire, si nous ajoutons dans ce tube à essai notre système hémolysable, les globules de ce dernier resteront intacts, faute toujours d'alexine. Nous dirons, l'hémolyse ne s'étant pas produite, qu'il y avait un anticorps dans le sérum du malade et que la réaction est positive. En supposant, au contraire, que l'alexine n'ait pas été employée à lyser l'antigène, l'anticorps n'existant pas dans le sérum du malade, cette alexine libre ira hémolyser les globules. Cela démontrera l'absence d'anticorps et nous dirons que la réaction est négative.

Mais si en partant de l'antigène, la réaction de Bordet-Gengou permet de déceler l'anticorps correspondant, de

même en partant de l'anticorps, elle permet de déceler l'antigène. Nous verrons plus loin que nous chercherons par exemple s'il y a des toxines endobacillaires dans le sang des tuberculeux en partant d'un anticorps comme la bactériolysine.

On voit l'importance considérable de cette réaction et les immenses avantages que la médecine clinique et expérimentale peut en retirer.

Nous avons vu, jusqu'ici, les principes de cette réaction. Nous allons descendre, maintenant, dans le domaine concret de la technique où les difficultés commencent.

b) CAUSES D'ERREUR DE LA RÉACTION DE BORDET-GENGOU. — Sanadzé (1) a bien étudié les causes d'erreur de la Réaction de Bordet-Gengou. En premier lieu, l'antigène peut fixer un peu de complément même en l'absence d'anticorps. En étudiant l'apparition d'anticorps par cette réaction chez des moutons auxquels il inoculait des Bacilles d'Eberth, il constata que le fait d'obtenir des réactions positives ne tenait toujours pas à la « combinaison » sensibilisatrice-antigène. En effet, il obtenait une réaction positive même en supprimant le sérum de mouton vacciné contre le bacille d'Eberth et dans lequel il cherchait la sensibilisatrice. Il s'aperçut cependant que cela ne se produisait que lorsque l'alexine était en trop petite quantité. Il est donc nécessaire, au préalable, de faire le titrage du pouvoir « absorbant » de l'antigène, autrement dit de voir quelle est la quantité maxima d'antigène qui, en l'absence de la sensibilisatrice, per-

(1) Sanadzé. Thèse de Montpellier, 1903.

met l'hémolyse d'une quantité déterminée de système hémolysable.

Mais l'antigène n'est pas le seul à fixer un peu de complément en l'absence de la sensibilisatrice. Celle-ci, c'est-à-dire le sérum du malade « inactivé » ou chauffé à 56° pour les besoins de la technique, peut aussi absorber une faible quantité de complément en l'absence d'antigène et pourrait aussi fausser notre indicateur, le système hémolysable. Mais cette absorption d'alexine est surtout importante dans la recherche des anticorps antityphiques et l'on peut en pratique ne pas s'en préoccuper dans la recherche des anticorps tuberculeux.

Enfin, il est indispensable de titrer l'alexine, c'est-à-dire de déterminer la quantité minima nécessaire pour hémolyser une quantité fixée de système hémolysable. Sans cette précaution, une trop grande quantité d'alexine pourrait servir à lyser l'antigène d'abord, et l'excès irait par surcroît lyser les globules du système hémolysable rendant négative une réaction qui devait être positive.

c) LES ÉLÉMENTS DE LA RÉACTION.

1° *Système hémolysable*. — Nous employons des globules de mouton. Après avoir enlevé la fibrine par battage, le sang est centrifugé et décanté. Les globules restants sont lavés au sérum physiologique, puis centrifugés à nouveau. Finalement on en fait une émulsion à 5 %. Quant au sérum hémolytique anti-mouton on le trouve dans le commerce en ampoules de 10 c.c. Il a été « inactivé » pendant une demi-heure à 56° et il est titré de façon que 2 gouttes hémolysent 10 gouttes d'émulsion de globules en présence d'une quantité suffisante d'alexine.

2° *Alexine*. — Nous prenons du sérum frais de cobaye,

en ponctionnant le cœur et aspirant avec une seringue. On laisse former le caillot et on recueille le sérum décanté. Nous prenons l'alexine de cobaye, car le sérum de cet animal a un pouvoir hémolytique naturel négligeable.

3° *Sérum du malade.* — On recueille aseptiquement 2 ou 3^{cc}. de sang par ponction d'une veine du coude ou, quand la chose est difficile, par ventouse scarifiée. On fait cette prise avant le déjeuner, pour éviter les variations que pourrait faire subir la digestion. Après avoir décanté le sérum exsudé par le caillot, on l'inactive, c'est-à-dire qu'on le chauffe pendant une demi-heure à 56° pour détruire son alexine et éviter toute action hémolytique naturelle qui pourrait être non négligeable.

d) TECHNIQUE DE LA RÉACTION.

1° *Titrage de l'Alexine.* — Nous avons dit que le sérum anti-mouton était titré de telle façon que 2 gouttes hémolisent 10 gouttes d'émulsion de globules de mouton à 5 % en présence d'une quantité nécessaire et suffisante d'alexine. Ces quantités nous serviront de base. Dans une série de tubes à séro-réaction, nous disposons des quantités fixes de système hémolysable et des doses croissantes d'alexine, comme dans le tableau ci-dessous :

	N° 1	N° 2	N° 3	N° 4	N° 5, etc.
Globules	10 gttcs	10 gttcs	10 gttcs	10 gttcs	10 gttcs
Sérum anti-mouton.	2 —	2 —	2 —	2 —	2 —
Alexine	1 —	2 —	3 —	4 —	5 —

Après 30 minutes d'étuve à 37° , on lit les résultats :

Supposons que les tubes soient hémolysés seulement à partir de 2 gouttes d'alexine. Nous dirons qu'il faut 2 gouttes d'alexine, au moins, pour hémolyser une

quantité de système hémolysable formé de 10 gouttes de globules et de 2 gouttes de sérum anti-mouton. Nous n'en mettrons par la suite ni plus ni moins.

2° *Titration du pouvoir absorbant de l'antigène.* — On fait le titrage en deux temps : On met d'abord dans une série de tubes la dose nécessaire et suffisante d'alexine que nous venons de déterminer. On ajoute des quantités croissantes d'antigène et on porte à l'étuve à 37°.

	N° 1	N° 2	N° 3	N° 4	N° 5, etc.
Alexine	2 gtes	2 gtes	2 gtes	2 gtes	2 gtes
Antigène	1 —	2 —	3 —	4 —	5 —

On laisse agir pendant 1 h. 30', puis on ajoute la quantité fixe de système hémolysable à chaque tube.

Après 30 minutes d'étuve on lit les résultats :

Supposons que l'hémolyse soit empêchée au-dessus de 4 gouttes d'antigène. Nous dirons que malgré l'absence d'anticorps il suffit de 4 gouttes d'antigène pour empêcher l'hémolyse de la quantité fixée de système hémolysable. Nous mettrons donc 3 gouttes seulement d'antigène dans l'épreuve définitive.

3° *Epreuve définitive.* — Dans une série de tubes, on met les doses fixes déterminées d'antigène et d'alexine, 3 gouttes et 2 gouttes, puis des doses croissantes de sérum de malade inactivé.

	N° 1	N° 2	N° 3	N° 4	N° 5, etc.
Antigène	3 gtes	3 gtes	3 gtes	3 gtes	3 gtes
Alexine	2 —	2 —	2 —	2 —	2 —
Sérum du malade inactivé	1 —	2 —	3 —	4 —	5 —

Après 1 h. 30' d'étuve à 37° on ajoute à chaque tube

le système hémolysable, soit 10 gouttes d'émulsion de globules de mouton à 5 % et 2 gouttes de sérum anti-mouton inactivé. Après 30 minutes d'étuve à 37° on lit les résultats :

Si l'hémolyse apparaît dans les tubes, la réaction est *négative*.

Il n'y a pas d'anticorps.

Si l'hémolyse n'apparaît pas, la réaction est *positive*.

Il y a des anticorps.

II. — Application à la recherche des anticorps et des antigènes tuberculeux dans le sang et dans l'urine.

a) RECHERCHE DES ANTICORPS. — Nous avons cherché ainsi que le faisait R. Biot :

1° *Des anticorps bacillaires* contre les poisons endobacillaires, c'est-à-dire contre les poisons qui passent pour faire la nécrose de coagulation. Nous employons pour cela comme antigène de la pulpe bacillaire qui provient de l'Institut Maragliano de Gênes. Ce sont des bacilles de Koch lavés, filtrés, puis triturés dans un mortier avec du sable extrêmement fin. On extrait ainsi des substances endobacillaires.

2° *Des anticorps antituberculeux* contre les exotoxines qui passent pour être fibrosantes. Nous employons comme antigène de la tuberculine, mais de la tuberculine différente de l'« alttuberkulin » de Koch antigène très impur. La tuberculine dont nous nous servons provient de bacilles de Koch lavés sur filtre avec de l'eau distillée. Le filtrat est concentré jusqu'à ce que 1 c.c. tue 100 gr. de cobaye en 24 heures.

b) RECHERCHE DES ANTIGÈNES. Nous avons cherché des *antigènes endobacillaires* en partant d'un sérum riche en anticorps bactériolyse. Pour supprimer l'inconvénient de la présence concomitante de l'antigène dans ce sérum, ce dernier a été préparé de la façon suivante : On vaccine un cheval par voie gastrique en lui faisant absorber des doses progressives de bacilles de Koch. A un moment donné on obtient un sérum où il y a encore beaucoup d'anticorps bactériolyse et peu d'antigène.

Nous regrettons que certaines contingences ne nous aient pas permis, comme le faisait R. Biot, de rechercher des antigènes tuberculeux à l'aide du sérum de Marmorek riche en anticorps antituberculeux.

c) LA RÉACTION DE FIXATION DU COMPLÉMENT DANS LE SANG ET DANS L'URINE. — Nous ne nous sommes pas bornés à la recherche des anticorps et des antigènes dans le sang. Nous les avons cherchés également dans l'urine comme le fait faire depuis longtemps dans son laboratoire M. le Professeur Teissier. L'interprétation en est encore délicate. Voici cependant d'après lui, une logique d'interprétation :

1° *Les réactions sont partout négatives dans l'urine.* En général, cela coïncide avec une bonne formule dans le sang. La lutte est discrète. La bacilliose est peu intense. L'évolution est d'autant plus favorable que les anticorps sont en majorité dans le sang.

2° *Toutes les réactions positives sont limitées à l'urine.* — Il s'agirait le plus souvent d'une bacilliose

du rein et il faut rechercher le bacille de Koch dans l'urine.

3° *Les réactions sont positives dans le sang et dans l'urine.* — Si les anticorps seuls passent dans l'urine, le pronostic semble plus favorable. Il y aurait surabondance d'anticorps dans le sérum. Si les antigènes seuls passent, le pronostic doit être réservé, car cela prouve en général la déficience des anticorps dans le sérum. Si anticorps et antigènes passent à la fois, cela prouve qu'en l'état actuel la formule reste bonne. Il est alors indiqué de refaire la réaction un peu plus tard afin de surprendre une orientation nette de la lutte qui pourra se manifester soit par la disparition de l'antigène soit par la disparition de l'anticorps.

La valeur de la réaction de Bordet-Gengou, ressortira surtout dans le chapitre suivant. Mais nous pouvons dire dès à présent que nous l'avons trouvée négative chez les sujets manifestement exempts de tuberculose de part la clinique et de part les anamnétiques héréditaires. D'autre part nous l'avons toujours trouvée positive chez les tuberculeux.

Nous savons que quelques auteurs l'ont trouvée quelquefois positive chez des sujets non tuberculeux et négative chez des tuberculeux. Mais tout d'abord leur technique n'avait peut être pas encore subi les récentes mises au point surtout en ce qui concerne la pureté de l'antigène pour la recherche de l'anticorps correspondant. D'autre part il n'est pas toujours facile de déclarer un sujet non tuberculeux. Il y a des tubercules qui mettent quelque temps à se manifester cliniquement et « humoralement ». Enfin pour ce qui

est de l'avoir trouvée négative chez des tuberculeux on pourra peut être trouver une explication dans le chapitre précédent par la comparaison avec ces sujets à syphilis tertiaire qui ont cependant un Wassermann négatif: L'infection vaincue dans l'ensemble de l'organisme persiste encore dans des foyers isolés cliniquement et « humoralement ». Un exemple bien suggestif de ces localisations humorales est fourni par ces tuberculoses rénales où la réaction de fixation du complément est souvent négative dans le sérum et positive seulement dans l'urine. (1)

CHAPITRE III

Observations personnelles.

Nous allons maintenant pouvoir analyser quelques cas de tuberculose compliquant le diabète sucré. A propos de chacun d'eux nous établirons le parallèle entre la réaction de fixation du complément, les faits cliniques et aussi avec l'épreuve de la glycosurie phloridzique. Cette dernière épreuve est, d'après un travail de M. le Professeur J. Teissier et de J. Rebattu (1) un bon signe d'insuffisance hépatique. Or, on sait, surtout depuis les travaux de Nolf (2) le rôle prépondérant du foie dans la formation de l'alexine. Müller (3) par une expérience qui rappelle celle du foie lavé de Cl. Bernard, confirme les expériences de Nolf. Il fait passer du sang défibriné dans le foie isolé de certains animaux et trouve, comparativement à la même opération répétée sur d'autres organes, qu'après le passage dans le foie, la teneur du sang en alexine varie du simple au double. L'épreuve de la phloridzine pourra donc nous renseigner indirectement sur la production suffisante de l'alexine si nécessaire à la défense de l'organisme.

Chez l'individu sain, une injection de 0 gr. 005 milligr. de phloridzine (extrait de l'écorce de certains arbres fruitiers, pom-
mier, prunier), fait apparaître du sucre dans les urines une

(1) J. Teissier et J. Rebattu. Note sur l'épreuve de la phloridzine envisagée comme signe d'insuffisance hépatique (Ac. des Sc. - Juillet 1910).

J. Rebattu. Etude critique de l'épreuve de la phloridzine (Th. Lyon 1910).

(2) Nolf. De l'origine du complément hémolytique (Bull. Ac. roy. de Belgique 1908). Cité R. Biot et Congrès de Méd. de Lyon 1911.

(3) Müller. Zentr. f. Bakt. Juin 1909. Cité par R. Biot.

deux heures après et dure quelques heures. Chez les glycosuriques le sucre devrait être augmenté dans les urines. Quand il y a défaillance du foie, le sucre n'apparaît pas ou n'augmente pas chez les diabétiques glycosuriques (épreuve négative).

J. Teissier et R. Biot ont fait des expériences intéressantes chez des malades où le fléchissement des fonctions hépatiques était net. C'étaient des malades atteints d'ictère de cirrhose, etc. Elles montrent précisément l'« abaissement du pouvoir alexique et presque toujours la concordance de ce signe avec l'absence de glycosurie phloridzique ».

OBSERVATION I.

Cham..., 34 ans, ancien soldat au 52^e Rég. d'Infanterie, en traitement à l'Hôpital Desgenettes.

a) Antécédents héréditaires peu précis.

b) Antécédents personnels : En 1906 a été envoyé au Sanatorium d'Hauteville pour sommet suspect. Réformé temporairement en 1917 pour tuberculose pulmonaire fibreuse et diabète. Réadmis à l'Hôpital Desgenettes en Août 1919 pour examen définitif de sa situation après léger fléchissement de son état général.

c) Etat actuel. Sort de l'Hôpital très amélioré. Décembre 1919.

Réaction de fixation du complément :

Sérum	{	P. Anticorps bacillaires +
		T. Anticorps tuberculeux +
		B. Antigènes endo-bacillaires +
Urine	{	P. Anticorps bacillaires ±
		T. Anticorps tuberculeux +
		B. Antigènes endo-bacillaires —

Glycosurie phloridzique : +

Dans cette observation il y a une heureuse concordance entre

les faits cliniques et la formule humorale. Abondance d'anticorps qui, par surcroît passent dans l'urine. Présence peu abondante dans le sérum d'antigènes qui ne passent pas. Nous pourrions dire que les corps bacillaires et leurs poisons sont en voie d'être digérés, assimilés, au profit du système plasma-leucocytes. Ces derniers, par une adaptation chimique qu'a déclenché l'hétérogénéité de l'antigène, auraient su faire les sacrifices nécessaires : lyse d'un grand nombre de leucocytes et mise en liberté de diastases qui deviennent anticorps au fur et à mesure qu'ils exercent leur pouvoir dispersif sur les micelles de l'antigène.

Notons que l'épreuve de la glycosurie phloridzique étant positive, on peut supposer que le foie fournit l'alexine suffisante pour achever l'action chimique des sensibilisatrices.

OBSERVATION II.

(Service de M. le Professeur Roque)

Flé. ., n° 19 de la salle Ste-Elisabeth, 63 ans, cafetier.

a) Antécédents héréditaires : Père mort à 88 ans. Mère morte à 74 ans d'affection inconnue.

b) Antécédents personnels : Bonne santé habituelle jusqu'à 50 ans. Simplement réformé au service militaire pour varices des jambes. Sa première femme meurt à 25 ans de tuberculose pulmonaire sans laisser d'enfants. Remarié à 27 ans, a deux enfants dont l'un a été tué à la guerre, l'autre est bien portant. Tenancier d'un café, buvait environ trois litres de vin par jour. Il y a dix ans il fut atteint d'un abcès de la marge de l'anus. Le malade pesait à ce moment 110 kgr. Le médecin, soupçonnant le diabète, fit une analyse d'urine et trouva du sucre. Il s'abstint de toute opération. L'abcès perça avec des cataplasmes et finit par guérir.

Il y a cinq ans, il fut atteint d'hémiplégie. Puis amaigrissement

considérable, diminution des forces. Le malade monte difficilement l'escalier. Atrophie musculaire.

c) Etat actuel : Un peu d'asthénie. Abolition du reflexe rotulien. Opacité légère du cristallin. Perd la mémoire. Emotivité très grande. Etat général satisfaisant. Appétit normal.

Pas de lésions pulmonaires caractérisés, mais un peu d'obscurité respiratoire dans la région sous-épineuse gauche.

Réaction de fixation du complément :

Sérum	{	P. Anticorps bacillaires +
		T. Anticorps tuberculeux +
		B. Antigènes endo-bacillaires +
Urine	{	P. Anticorps bacillaires +
		T. Anticorps tuberculeux +
		B. Antigènes endo-bacillaires ±

Glycosurie phloridzique : positive.

En somme, bonne formule. Le passage de l'antigène dans l'urine est douteux, tandis que les anticorps, probablement en surcroît dans le sang, passent. La bacillose, chez ce malade, n'est pas prouvée cliniquement, mais le fait d'avoir perdu sa femme tuberculeuse, d'avoir eu un abcès de la marge de l'anus, d'avoir de l'obscurité respiratoire, peut nous incliner à penser que cet homme fait depuis longtemps une tuberculose très bénigne, contre laquelle il se défend bien pour le moment.

OBSERVATION III.

(Service de M. le Professeur Teissier).

Chass... Gilbert, n° 19 de la salle St-Augustin, 73 ans, menuisier.

a) Antécédents héréditaires : peu précis.

b) Antécédents individuels ; Pleurésie à 50 ans. Bronchite en

1870. Pas d'éthylisme. Il y a cinq ans, il est allé trouver un médecin pour une hémiparésie qui s'était déclarée brusquement. Le médecin trouve un peu de sucre et d'albumine dans ses urines. Quelques mois après, nouvelle analyse d'urine : elle décèle 7 à 8 gr. de sucre par litre. Une cataracte évolue très lentement depuis vingt ans.

c) Etat actuel : Assez satisfaisant. Ni polyphagie ni polydipsie. Pas de lésion tuberculeuse nette, mais bronchite chronique.

Réaction de fixation du complément :

Sérum	{	P. Anticorps bacillaires —
		T. Anticorps tuberculeux +
		B. Antigènes endo-bacillaires +
Urine	{	P. Anticorps bacillaires —
		T. Anticorps tuberculeux +
		B. Antigènes endo-bacillaires +

Glycosurie phloridzique : positive.

Ce malade a quitté l'hôpital, le 17 Janvier, dans un état de santé assez satisfaisant. Sa formule franchement mauvaise, nous l'avouons, nous déroutait. Or, deux mois après, nous venons de rendre visite à ce malade pour nous enquérir de son état. Il va mal. La déchéance physique et morale marchent rapidement. Il tousse et crache beaucoup et il remplit plusieurs mouchoirs par jour. Il ne prend pour toute alimentation que des bols de cacao dans lesquels il trempe un peu de pain. La valeur pronostique de la formule humorale a donc été ici impressionnante. Nous verrons que l'observation VI montrera une justesse de pronostic aussi grande.

OBSERVATION IV.

(Service de M. le Professeur Teissier)

M^{me} Chass..., n° 15 salle B. Teissier, 63 ans épouse du malade

précédent.

a) Antécédents héréditaires ; peu précis.

b) Antécédents individuels ; adénite cervicale dans sa jeunesse. Elle porte encore la trace des abcès. Quelques crises épileptiques se manifestent à partir de l'âge de 18 ans. A 20 ans, fièvre typhoïde qui fait disparaître ces crises. A du sucre dans les urines depuis l'âge de 47 ans. Cataracte à évolution lente de l'œil droit, l'œil gauche semble suivre le même sort.

c) Etat actuel ; Bon état général, Mais grande émotivité. Perd la mémoire. Aucune lésion pulmonaire nette.

Réaction de fixation du complément :

Sérum	{	P. Anticorps bacillaires +
		T. Anticorps tuberculeux +
		B. Antigènes endo-bacillaires —
Urine	{	P. Anticorps bacillaires +
		T. Anticorps tuberculeux +
		B. Antigènes endo-bacillaires —

Glycosurie phloridzique : positive.

Cette femme est sortie de l'hôpital en même temps que son mari. Nous venons de la revoir en même temps que ce dernier après deux mois. L'état général est excellent sauf un état nerveux qui paraît s'être encore exalté (cette femme prend aussi des bols de cacao matin et soir).

La formule humorale de cette femme était très bonne. Le pronostic jusqu'ici est dont parfaitement confirmé et l'on ne peut s'empêcher de penser à l'exacte discrimination que semble avoir fait la formule humorale dans le pronostic des deux époux.

OBSERVATION V.

(Service de M. le Professeur Teissier)

M^{me} Bern..., n° 10 de la salle B, Teissier, 47 ans cuisinière.

a) Antécédents héréditaires ; Père mort tuberculeux. Mère morte de cardiopathie. Un frère mort tuberculeux.

b) Antécédents personnels ; Enfance chétive. Nanisme, Brusque arrêt de la croissance vers l'âge de neuf ans. Il y a trois ans apparition du diabète sucré. Hémoptysies antérieures qui se sont répétées depuis.

c) Etat actuel ; Etat général médiocre. — Auscultation ; régions de râle et d'obscurité respiratoire. Apyrexie.

Réaction de fixation du complément :

Sérum	{	P. Anticorps bacillaires +
		T. Anticorps tuberculeux —
		B. Antigènes endo-bacillaires +
Urine	{	P. Anticorps bacillaires —
		T. Anticors tuberculeux —
		B. Antigènes endo-bacillaires —

Glycosurie phloridzique ; positive.

Cette femme a des réactions négatives dans l'urine ce qui indiquerait que l'atteinte n'est pas trop sévère. Mais la formule dans le sérum est médiocre. La présence de l'antigène endo-bacillaire est suivie de la présence de l'anticorps correspondant. Mais il n'y a pas d'anticorps tuberculeux.

Entrée à l'hôpital le 3 décembre 1919 elle en est sortie sensiblement améliorée le 10 janvier 1920. Nous avons été à son domicile deux mois après, pour nous rendre compte de son état. Elle était absente. Mais sa voisine a pu nous dire qu'elle avait repris son travail, étant dans l'obligation de gagner sa vie. Elle se plaint souvent de douleurs thoraciques fugaces avec un peu d'asthénie.

Elle ne peut s'alimenter normalement et son état général en somme assez précaire, demeure d'accord avec sa formule humorale.

OBSERVATION VI.

(Service de M. le Professeur Teissier)

Dor..., n° 6 de la salle Tt.-Augustin, marinier, 59 ans.

a) Antécédents héréditaires : sans intérêt.

b) Antécédents personnels : Pas de maladies de l'enfance. Pendant ses quatres années de service militaire au Maroc, contracte la dysenterie (45 jours d'hôpital). — Après son service il présente des poussées successions de rhumatisme articulaire aigu. En 1904 à la suite d'une chute sur la tête se fait une luxation avec peut-être fracture de la colonne cervicale. Ethylisme. Depuis décembre 1918, toux et expectoration abondante. Points de côté fugaces et sueurs nocturnes.

c) Etat actuel : Bacilliose pulmonaire ouverte. Cavernes. Présence de bacilles de Koch dans les crachats. Gros cœur avec insuffisance mitrale. Diabète sucré depuis un an. Polyphagie polydipsie.

Dernière analyse : 250 gr. de sucre par 24 heures. Assez bon état général néanmoins.

Réaction de fixation du complément :

Sérum	{	P. Anticorps bacillaires +
		T. Anticorps tuberculeux +
		B. Antigènes endo-bacillaires +
Urine	{	P. Anticorps bacillaires +
		T. Anticorps tuberculeux +
		B. Antigènes endo-bacillaires +

Ainsi donc la formule humorale exprime une bonne défense qui coïncide avec un assez bon état général. Ce dernier paraît s'améliorer si bien qu'au début de février on l'envoie dans un asile

de convalescents à Longchêne. Mais le jour même de son départ nous lui avons fait une prise de sang et nous avons pu faire la réaction de fixation du complément sauf dans l'urine. La formule obtenue venant trois mois environ après la première, avait changé. Nous avons trouvé :

Sérum	{	P. Anticorps bacillaires +
		T. Anticorps tuberculeux —
		B. Antigènes endo-bacillaires +

Cette formule marque une déficience d'anticorps sur la précédente. Dès ce moment une réserve était donc à faire au point de vue du pronostic. Elle n'allait pas tarder à se manifester. En effet, un mois après, il était renvoyé dans le service de M. le Professeur Teissier et son état a singulièrement empiré. Il ne s'alimente plus que difficilement et son état général décline rapidement.

Ce malade est mort depuis que ces lignes ont été écrites.

OBSERVATION VII.

(Service de M. le Professeur Teissier)

R... Pierre 52 ans, employé de commerce.

a) Antécédents héréditaires : Père mort diabétique à 73 ans. Il était diabétique depuis l'âge de 42 ans. Mère atteinte de rhumatisme déformant ; morte à 52 ans d'un ulcère de l'estomac. Un frère a du sucre et de l'albumine dans l'urine.

b) Antécédents personnels ; Pas de maladies de l'enfance, mais enfance chétive. A 22 ans crise de rhumatisme aigu. A 28 ans, crise d'asystolie avec anasarque. A 42 ans, à la suite de chagrins de famille : apparition du diabète avec 3 litres et 1/2 d'urine et 18 gr. de sucre par litre. Suit un régime. Le sucre apparaît au moindre écart.

c) Etat actuel : Bon état général. Le malade est entré à l'hô-

pital pour phlébite de la jambe gauche, A encore 15 gr. de sucre par jour et deux litres d'urine. Opacité légère du cristallin. Un peu d'obscurité respiratoire.

Réaction de fixation du complément :

Sérum	{	P. Anticorps bacillaires —
		T. Anticorps tuberculeux +
		B. Antigènes endo-bacillaires +
Urine	{	P. Anticorps bacillaires —
		T. Anticorps tuberculeux —
		B. Antigènes endo-bacillaires +

Glycosurie phloridzique : positive.

Cette formule est en désaccord avec l'état général de ce malade qui est satisfaisant. Il a été envoyé à Longchène d'où il est rentré chez lui en assez bon état. Nous n'avons pu avoir directement de ses nouvelles. Cependant ses voisins de lit de Longchène nous ont dit qu'il se plaignait de douleurs thoraciques vagues et de « beaucoup d'incommodités ». Nous ne serions pas étonné que, ainsi que le malade précédent, ce malade ne décline.

OBSERVATION VIII

(Service de M. le Professeur P. Courmont)

M^{lle} Du..., Salle Bondet, 18 ans.

a) Antécédents héréditaires : Parents en bonne santé. Deux frères et deux sœurs en bonne santé.

b) Antécédents personnels ; Rougeole à 8 ans. Oreillons à 9 ans. Traumatisme sur le crâne, il y a 5 ans.

Au début de décembre 1919, brusquement : polyurie, polydipsie polyphagie avec élimination considérable de sucre. Réglée à 13 ans régulièrement.

c) Etat actuel : Asthénie. T° oscille autour de 38°. Etat général bon. Aucune trace clinique de tuberculose.

Diabète pancréatique d'après M. le Professeur P. Courmont.

Réaction de fixation du complément :

Sérum	{	P. Anticorps bacillaires —
		T. Anticorps tuberculeux —
		B. Antigènes endo-bacillaires —
Urine	{	P. Anticorps bacillaires —
		T. Anticorps tuberculeux —
		B. Antigènes endo-bacillaires —

La formule humorale de cette malade ne décèle aucune trace de bacillose. Un peu plus de deux mois se sont écoulés entre l'apparition des premiers symptômes et la date à laquelle a été faite la réaction de fixation du complément. Il est possible qu'il soit encore trop tôt pour obtenir des réactions positives dans le cas par exemple d'une pancréatite tuberculeuse. Ou bien la tuberculose est absolument absente chez cette malade ce qui ajoute à la valeur de la réaction de Bordet-Gerjou.

CHAPITRE IV

La Tuberculose et le Diabète.

Nous avons vu que la tuberculose complique très fréquemment le diabète. Mais si cette infection est souvent la cause de cette diathèse, comme l'ont soutenu beaucoup d'auteurs et dernièrement le Professeur Roque (1), il est évident qu'on ne peut en faire une cause exclusive. L'intoxication bacillaire à laquelle Poncet et Leriche ont fait jouer un grand rôle dans l'étiologie de diverses affections chroniques, n'atteint une si grande généralité nosologique qu'à cause de l'extension elle-même considérable de cette infection.

Mais quels rapports unissent la tuberculose au diabète? Voilà une question qui présente le plus haut intérêt, car elle dépasse le cadre du diabète lui-même.

Le Professeur Roque a soutenu l'existence du diabète par anhépatie d'origine toxinique tuberculeuse (2) en citant un cas très intéressant où l'intoxication bacillaire a créé manifestement le diabète sucré. Mais ce dernier reconnaît-il alors vraiment pour cause l'anhépatie? Certains auteurs semblent incliner à penser que l'hyperthépatie serait plutôt en cause. Plusieurs raisons militent en faveur de cette dernière hypothèse :

(1) et (2) Roque. Tuberculose et Diabète (Journal de Médecine de Lyon, 20 Mars 1920).

En effet, si le foie possède la propriété d'emmagasiner, sous forme de glycogène, le sucre provenant du métabolisme des hydrates de carbone, il possède également un ferment qui transforme ce glycogène en sucre au fur et à mesure des besoins. Ce dernier acte, come l'a montré Cl. Bernard, aurait lieu sous l'influence d'un réflexe partant du pneumogastrique, passant par le plancher du quatrième ventricule, dont la piqure, on le sait, fait apparaître le sucre dans l'urine, et de là allant influencer le foie par le sympathique. Le système nerveux jouerait donc un grand rôle dans la glycémie. Dickinson et Mialhe (1) faisaient, en effet, du diabète sucré un trouble primitif du système nerveux. De fait, en général, les diabétiques sont des émotifs, des sensitifs, parfois des excités plutôt que des asthéniques. Cette excitation de la sensibilité générale s'accorderait bien plus avec une hypersécrétion, l'hyperhépatie, qu'avec l'anhépatie.

De plus, la glycosurie alterne ou marche de pair avec l'azoturie, la phosphaturie, l'albuminurie, toutes marques également d'hyperhépatie plutôt que d'anhépatie.

Enfin, le fait que des médications opiacées et bromurées ont donné quelques résultats peuvent faire penser que ces médicaments doivent agir en freinant l'activité nerveuse sécrétoire de la glande hépathique.

Mais ce n'est pas tout :

On sait que toutes les glandes à sécrétion interne sont capables, dans certains cas, de faire apparaître soit de la glycosurie passagère, soit un véritable diabète constitué. Les Professeurs Mouriquand et Poli-

(1) J. Teissier : Dickinson et Mialhe, cités dans : Nouveaux éléments de Pathologie médicale.

card, dans leurs leçons sur les glandes endocrines, donnent des aperçus très intéressants du fonctionnement de ces dernières, d'après les plus récents documents de la physiologie et de la clinique. Nous résumons :

1° HYPOFONCTIONNEMENT.

a) *Thyroïde* : Donne myxœdème avec tendance à l'obésité.

b) *Hypophyse* : Donne syndrome adiposo-génital.

c) *Organes génitaux* : La castration donne obésité, note ovarienne très précise.

d) *Epiphyse* : Donne obésité.

e) *Surrénale* : Donne obésité.

Le lien bio-chimique qui unit ces diverses fonctions, c'est la tolérance générale pour les hydrates de carbone dans l'hypofonctionnement de ces glandes. Tandis que chez un sujet normal le seuil de cette tolérance est atteint vers 150 grammes de sucre dans la glycosurie alimentaire, il s'élève jusqu'à 400 grammes chez les obèses. Au contraire, l'hyperfonctionnement de ces glandes abaisse ce seuil : ceci peut être constaté dans une épreuve de glycosurie alimentaire, si l'on injecte au préalable de l'extrait de glande thyroïde.

2° HYPERFONCTIONNEMENT.

a) *Thyroïde* : Dans la maladie de Basedow, où l'hyperfonctionnement n'est pas contesté, il y a souvent de la glycosurie et en tout cas toujours abaissement de la tolérance pour les hydrates de carbone.

b) *Pancréas* : Joue un grand rôle dans la glycosurie,

mais on a exagéré celui des ilots de Langherans.

c) *Hypophyse* : Acromégalie coïncide avec augmentation de volume de la glande et s'accompagne presque toujours de diabète.

d) *Surrénale* : Injection d'adrénaline fait apparaître la glycosurie.

En groupant les faits, nous pouvons donc dire que l'hypofonctionnement des glandes endocrines donne surtout un syndrome où la note de l'obésité est dominante, tandis que dans leur hyperfonctionnement on retrouve constamment la note du diabète.

Diabète et obésité apparaissent donc comme deux pôles opposés. Cependant, en clinique, on les trouve souvent associés : la femme diabétique donne parfois naissance à un fœtus énorme par adiposité ; d'autre part, chez des obèses, quand le sucre paraît dans l'urine, le malade qui jusque-là avait engraisé, ayant eu une grande tolérance pour les hydrates de carbone, commence dès ce moment à maigrir. C'est qu'en effet, on trouve rarement en clinique la forme pure d'hypo ou d'hyperfonctionnement de ces glandes. Dans la pratique médicale courante, nous retrouvons entremêlés les symptômes que la physiologie a isolés. En clinique il n'y a pas hyper ou hypofonctionnement des glandes à sécrétion interne, il y a dysendocrinie.

Les glandes à sécrétion interne comme le dit le Professeur Mouriouand, en employant une expression imagée de la dernière guerre, sont les P. C. (poste de commandement) de la nutrition. Il arrive, quand elles sont en hypofonctionnement, qu'elles

laissent s'entasser les hydrocarbonnes sous forme de glycogène et de graisse. Plus tard, il peut se faire que ce sucre soit « lâché ». C'est le diabète. « Ces malades brûlent alors au feu de l'hyperfonctionnement de leur thyroïde, de leur surénale, etc. ».

D'ailleurs dans les dysendocrinies pluriglandulaires, celles de la ménopause, par exemple, on voit paraître en plus de l'obésité et parfois du diabète, diverses manifestations dites arthritiques : les congestions, l'hypertension, l'athérome, le rhumatisme chronique, etc. Ces manifestations résulteraient d'une atteinte des glandes endocrines, primitive ou secondaire à celles des fibres nerveuses sécrétrices qui leur arrivent. Cette atteinte peut se concevoir par une vieille intoxication, alimentaire ou autre, soit par un processus toxinique infectieux ancien (tuberculose...).

De même qu'on a soutenu que le cylindraxe et la fibre musculaire forment un tout fonctionnel, de même on pourrait soutenir que les fibres nerveuses sécrétrices du sympathique et les cellules glandulaires des glandes endocrines en particulier, forment un tout fonctionnellement indissociable. Toute atteinte de ces fibres retentira sur les glandes et inversement ; et l'on conçoit que des toxines à la longue, de quelque nature qu'elles soient, puissent altérer ce système fonctionnel de façon à créer une déviation de la nutrition d'où proviendraient les manifestations arthritiques.

Le foie étant une glande endocrine, au moins par l'un de ses pôles, le diabète sucré d'origine toxini-

que tuberculeuse peut être soit un cas particulier de dysendocrinie hépatique, soit la répercussion hépatique d'autres dysendocrinies. Etant donné en effet, d'une part le lien très-étroit qui unit les glandes endocrines au sympathique et par conséquent au foie, d'autre part, la grande sensibilité du sympathique aux toxines tuberculeuses (chute de la pression artérielle, effets vaso-moteurs d'origine toxinique bacillaire faisant les poussées congestives de Tripier), on peut concevoir ainsi le mécanisme du déclenchement du diabète par la tuberculose: Excitation du système neuro-glandulaire endocrine par les toxines bacillaires produisant par le réflexe de Cl. Bernard, plus haut mentionné, une transformation plus active du glycogène hépatique en sucre. La glycémie ne serait ainsi qu'une manifestation secondaire de troubles neuro-endocriniens, ces troubles occasionnant d'abord le ralentissement de la nutrition par hypofonctionnement des glandes endocrines dont une manifestation est l'obésité (tolérance pour les hydrates de carbone), puis quand « l'épine irritative » est constituée, faisant de l'accélération de la nutrition par hyperfonctionnement endocrinien dont une manifestation est le diabète.

Mais dans un tel complexe, l'efficiencie causale peut se transférer d'un terme à l'autre; alors que l'excitation, lorsque la cause est d'origine toxinique bacillaire naîtrait à une extrémité de l'arc réflexe, dans le diabète traumatique, l'excitation agirait sur le centre de réflexion, au plancher du quatrième ventricule chez des sujets qui sont déjà au seuil de la

tolérance des hydrates de carbone.

« D'ailleurs, comme le dit Cl. Bernard, les causes du diabète sont plus profondes que celles de la glycémie » (1) et il admet que dans le diabète consomptif « la glycémie ne serait point la cause première du diabète. Elle n'interviendrait, au contraire, que d'une façon secondaire et pour réparer les pertes causées par le désordre inconnu qui engendre la maladie. De cette sorte la glycémie serait un phénomène salulaire, un effort de l'organisme pour se régénérer : tant que l'alimentation, féculente d'abord, azotée ensuite suffit à l'entretenir, la période de cachexie recule ; dès que la glycémie se fait aux dépens des tissus du diabétique, la cachexie apparaît ; quand la glycémie cesse, c'est la vitalité qui s'éteint (2) ».

Si les diabétiques meurent souvent de tuberculose, c'est que, probablement, d'abord lorsqu'une imprégnation toxinique bacillaire primitive a fait apparaître le diabète, l'effet rebondit sur la cause. Le bacille de Koch, qui avait été réduit à peu près à l'état d'« hôte inoffensif » dans une évolution fibreuse de la maladie, reçoit comme un coup de fouet du milieu sucré dès que celui-ci s'établit. D'après la théorie de l'adaptation cellulaire, à moins que le diabète ne soit apparu insidieusement de façon à ménager la transition de milieu, le bacille de Koch devient virulent parce qu'il n'est plus adapté et cela se manifeste par cet essai d'adaptation biologique que constituent les cytodièreses (multiplications). C'est ainsi que le diabète des jeunes, dont l'éclosion spécialement rapide ne ménage pas la tran-

(1) et (2) Cl. Bernard. Leçons sur le Diabète. Cité par J. T eissier.

sition aux « hôtes inoffensifs », évolue en général rapidement.

Si la tuberculose n'est pas primitivement en cause, toute affection intercurrente, pour les mêmes raisons que précédemment, sera virulente et d'évolution rapide. Or, à cause de la promiscuité dans nos salles d'hôpitaux des tuberculeux avec les autres malades, la tuberculose qui est très répandue sera parmi les maladies intercurrentes celle qui aura le plus de chances d'achever ces diabétiques. Nous avons vu plus haut que son pronostic découle de la balance entre la présence des anticorps et celle des antigènes que l'on met en évidence par la méthode de la réaction de fixation du complément.

On pourrait peut-être dégager de nos observations que lorsque la tuberculose paraît avoir été primitive, le coup de fouet que le bacille de Koch reçoit du milieu sucré paraît moins sérieux que si l'infection survient comme infection intercurrente, auquel cas le pronostic apparaît très sombre, le bacille n'ayant pas eu le bénéfice d'une longue période d'adaption antérieure.

CONCLUSIONS

I. — La valeur immunisante des anticorps ainsi que la valeur propre de la Réaction de Bordet-Gengou rendent légitime la recherche des anticorps et des antigènes tuberculeux dans le sang et dans l'urine des malades atteints d'une affection bacillaire ou parabacillaire comme l'est souvent manifestement le diabète sucré.

II. — Le pronostic du diabète sucré lié à celui de la bacillose découle dans la formule humorale ainsi trouvée, de la balance entre la présence des anticorps et celle des antigènes: la présence des anticorps étant d'un bon pronostic, surtout s'il y a absence d'antigènes tandis que la présence d'antigènes et l'absence d'anticorps indique un pronostic réservé.

III. — Il a été établi que la tuberculose peut créer le diabète. La cause en serait par hyperhépatie.

IV. — L'hyperhépatie d'origine toxinique tuberculeuse qui produit le diabète pourrait n'être considérée, le foie n'étant lui-même qu'une glande à sécrétion interne, au moins par l'un de ses pôles, que comme un cas particulier (le plus important) de dysendocrinie parmi d'autres dysendocrinies capables

elles-mêmes de produire le diabète par la même cause (dysendocrinie de l'hypophyse, de la thyroïde de la surrénale, du Pancréas, etc...).

V. — Etant donné les rapports du diabète et de l'arthritisme il ne serait peut-être pas téméraire de penser que ce dernier serait dû à une dysendocrinie par une atteinte antérieure, infectieuse ou toxique, de certaines glandes à sécrétion interne, atteinte où la tuberculose, à cause de la fréquence de cette infection, doit avoir une part importante.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE
TEISSIER.

Vu :
LE DOYEN,
HUGOUNENQ.

Vu et permis d'imprimer :
Lyon, le 17 Avril 1920.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

DOPTER. — Précis de Bactériologie.

BOUCHARD. — Pathologie générale.

L. LEGRAND. — Les mécanismes élémentaires de la vie.

(*Paris 1916*).

NICOLLE, E. CESARI et C. JOUAN. — Toxines et antitoxines.

(*Paris 1919*).

M. PINARD. — L'immunité dans la syphilis. Superinfection et Réinfection syphilitique.

(*Thèse Paris 1910*).

KRAUS et VOLK. — Wiener Klinik woch. 1906, vol. 19.

SLATINEANU et DANIELOPOLU. — Présence du fixateur dans les exsudats pleuraux et péritonéaux d'origine tuberculeuse.

(*Soc. Biol. de Bucarest 11 février 1909*).

F. BEZANÇON et H. DE SERBONES. — Recherche sur les anticorps tuberculeux.

(*Société de Biologie 20 novembre 1919*).

LETULLE. — Etude des réactions humorales dans le diagnostic, le pronostic et la thérapeutique de l'infection tuberculeuse.

(*Thèse Paris 1902*).

A. BESRTEDKA et F. JUPILLE. — De la valeur de la Réaction de fixation du complément au cours de la tuberculose.

(*Comptes-Rendus de la Société de Biologie 7 février 1914*).

BORDET et GENGOU. — Sur l'existence de substances sensibilisatrices dans la plupart des sérums antimicrobiens.

(*Ann. Institut Pasteur mai 1901*).

MARMORECK. — Diagnostic de la tuberculose par la Déviation du complément.

(*Presse Médicale 6 janvier 1909 et C. R. Ac. des Sc. 10 déc. 1908*).

BERGERON. — Recherches sur le diagnostic de la tuberculose par la déviation du complément.

(*Soc. Biol. nov. 1909 et Presse médicale janvier 1910*).

JACOBSON. — Sur le diagnostic de la tuberculose par la déviation du complément.

(*Soc. Biol. janvier 1912*).

BASS. — Diagnostic de la tuberculose par la déviation du complément.

(*Thèse Montpellier 1911*).

SANADZÉ. — Causes d'erreurs de la Réaction de Bordet-Gengou.

(*Thèse Montpellier 1908*).

R. BIOT. — Recherches des antigènes et anticorps dans le sérum et l'urine des tuberculeux.

(*Paris, 1914*).

J. TEISSIER et J. REBATTU. — Note sur l'épreuve de la phloridzine envisagée comme signe d'insuffisance hépatique.

(*Ac. des Sc. juillet 1910*).

J. REBATTU. — Etude critique de l'épreuve de la phloridzine.

(*Thèse Lyon 1910*).

NOLF. — De l'origine du complément hémolytique.

(*Bull. Ac. Royale de Belgique 1908*).

MÜLLER. — Zentr. f. Bakt. Juin 1909.

HANNS. — Réaction de fixation dans la tuberculose.

(*Thèse Nancy 1909*).

J. TEISSIER. — Sur une conception nouvelle des causes et du mécanisme de la tuberculisation du rein basée sur la pratique systématique de la réaction de fixation.

(*Le Journal de Médecine de Lyon*, 20 janvier 1920).

G. ROQUE. — Tuberculose et diabète sucré.

(*Le Journal de Médecine de Lyon* 20 mars 1920).

PONCET et LERICHE. — Tuberculose inflammatoire et arthritisme.
Les arthrytiques ou prétendus tels ne sont souvent que des tuberculeux.

(*Ac. de Médecine* 8 janvier 1907 et *Lyon-Médical* 6 janvier 1907).

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Avant-propos	5
Introduction	7
CHAPITRE I. — Conception générale des anticorps. Leur valeur immunisante.	9
CHAPITRE II. — La Réaction de Bordet-Gengou. Son applica- tion à la recherche des antigènes et des anticorps tubercu- leux dans le sang et dans l'urine	39
CHAPITRE III. — Observations personnelles	50
CHAPITRE IV. — La Tuberculose et le Diabète sucré.	61
Conclusions.	69
Bibliographie	71
